

National klinisk retningslinje for iltbehandling til den voksne elektive kirurgiske patient

Hovedforfatter
Arbejdsgruppen, DASAIM

**Publicering, versionshistorik og
abonnement**

2.1 published on 18.03.2022

Kontaktperson

Christian S. Meyhoff
Anæstesiaafdelingen, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
christian.sylvest.meyhoff@regionh.dk
+4524910542

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen, nationale kliniske retningslinjer puljeprojekt 2020

Ansvarsfraskrivelse

Nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

Indhold

Centrale budskaber	4
1. Læsevejledning	6
2. Indledning	8
3. Iltbehandling til den elektive kirurgiske patient	10
4. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt? (PICO 1)	11
5. Redegørelse for tiltro til estimaterne i PICO1	15
6. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en moderat høj iltprocent (40-60%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt? (PICO 2).....	17
7. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med en moderat høj iltprocent (40-60%)? (PICO 3)	18
8. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes liberal iltbehandling eller en restriktiv og individuelt målrettet iltbehandling under indlæggelse på opvågningsafsnit eller intensiv afdeling? (PICO 4)	19
9. Redegørelse for tiltro til estimaterne i PICO4	23
10. Baggrund.....	25
11. Eksempler på patientcases	26
12. Implementering	28
13. Monitorering.....	29
14. Opdatering og videre forskning.....	30
15. Fokuserede spørgsmål	31
16. Arbejdsgruppen og peer review	36
17. Søgebeskrivelse.....	37
18. Metode.....	41
19. Referencer	42
Referencer	44

Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Iltbehandling til den elektive kirurgiske patient

4. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt? (PICO 1)

 Svag anbefaling mod

Anvend ikke en høj iltprocent (80%) under anæstesi til den voksne elektive kirurgiske patient, da effekten af interventionen er utilstrækkeligt belyst og uden sikre fordele ved behandlingen og med mulig øget risiko for lungekomplikationer.

Behandling med en iltprocent som er højere end atmosfærisk luft (21%) er ofte nødvendig under anæstesi til en elektiv operation, da lungernes evne til at optage ilt fra indåndingsluften kan være forbigående nedsat. Ofte er 30% ilt tilstrækkeligt til at holde en normal iltmætning. En høj iltprocent (80%) kan muligvis øge ilttilbuddet i perifert væv.

Ved elektiv forstås et kirurgisk indgreb, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart (dvs. ikke diagnostiske undersøgelser, biopsier og lignende). Ved under anæstesi forstås perioden fra start til afslutning af anæstesen med anvendelse af iltbehandling i hele perioden under kirurgisk behandling.

Anbefalingen omfatter alle voksne patienter som gennemgår elektiv kirurgi i generel anæstesi såvel som i regional anæstesi i form af epidural/spinal, perifer nerveblokade og lokalanæstesi. Undtaget er:

- præoxygenering forud for luftvejshåndtering
- postoxygenering forud for opvågning efter anæstesi
- elektive patienter, som bliver akut ustabile under anæstesen
- ved udførelse af specifikke procedurer, hvor høj iltprocent er nødvendig

5. Redegørelse for tiltro til estimaterne i PICO1

6. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en moderat høj iltprocent (40-60%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt? (PICO 2)

Der er ikke fundet forsøg med relevante data til besvarelse af denne NKR's prædefinerede effektmål. Dette spørgsmål kan derfor ikke besvares i retningslinjen.

7. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med en moderat høj iltprocent (40-60%)? (PICO 3)

Der er ikke fundet forsøg med relevante data til besvarelse af denne NKR's prædefinerede effektmål. Dette spørgsmål kan derfor ikke besvares i retningslinjen.

8. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes liberal iltbehandling eller en restriktiv og individuelt målrettet iltbehandling under indlæggelse på opvågningsafsnit eller intensiv afdeling? (PICO 4)

 Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt liberal iltbehandling til voksne patienter efter elektiv kirurgi, da der ikke er sikre fordele og muligvis øget risiko for hjerte- og lungekomplikationer.

En liberal iltbehandling kan defineres som værende et ilttilskud som øger SpO₂ til 99-100% eller en rutinemæssig anvendelse af høj iltprocent (80%). En restriktiv og målrettet iltbehandling stiler mod at justere et eventuelt behov for ilttilskud til den SpO₂ som anses for normal for den enkelte patient. Dette er i hvile 94-98% medmindre patienten har risiko for hyperkapni (KOL eller BMI ≥40), hvor ilttilskud justeres så SpO₂ i dette tilfælde er 88-92%.

Behandling med en iltprocent som er højere end atmosfærisk luft er af og til nødvendig efter kirurgiske indgreb, da stærk smertebehandling og påvirkning af lungerne under anæstesi forbigående kan forringe lungernes evne til at optage ilt fra indåndingsluften.

Ved elektiv forstås operationer, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart (dvs. ikke diagnostiske undersøgelser, biopsier og lignende).

Anbefalingen omfatter alle voksne patienter efter elektiv kirurgi i generel anæstesi såvel som i regional anæstesi i form af epidural/spinal, perifer nerveblokade og lokalanæstesi. Undtaget er:

- elektive patienter, som er akut ustabile efter anæstesi
- under kortvarige postoperative procedurer, hvor høj iltprocent er nødvendig, fx re-intubation

Anbefalingen bygger fortrinsvis på evidens fra forsøg, hvor iltbehandlinger er sammenlignet i en periode som inkluderer både operationen og timerne efter. Derfor er anbefalingen om iltbehandling i opvågningsperioden afhængig af effekten af iltbehandlingen givet under operationen.

9. Redegørelse for tiltro til estimerne i PICO4

10. Baggrund

11. Eksempler på patientcases

12. Implementering

13. Monitorering

14. Opdatering og videre forskning

15. Fokuserede spørgsmål

16. Arbejdsgruppen og peer review

17. Søgebeskrivelse

18. Metode

19. Referencer

1. Læsevejledning

Første lag - Anbefalingen

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention.

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling kan også anvendes, hvis det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage. Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information.

Andet lag – Grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens.

Kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. <http://www.gradeworkinggroup.org> Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

2. Indledning

Formål

Formålet med denne nationale kliniske retningslinje (NKR) er at sikre evidensbaseret beslutningsstøtte til læger og sygeplejersker på tværs af landet, som ordinerer og administrerer iltbehandling til voksne elektive kirurgiske patienter.

Retningslinjen søger med konkrete evidensbaserede udsagn at besvare hvorvidt voksne elektive operationspatienter bør tilbydes iltbehandling med høj iltprocent (80%), moderat høj iltprocent (40-60%) eller restriktiv iltprocent (30%) under anæstesi. Derudover undersøges om der bør tilbydes en liberal iltbehandling efter anæstesi under indlæggelse på opvågningsafsnit og intensiv afdeling.

Disse udsagn kvalificeres yderligere for en række subgruppepopulationer (anæstesitype, type af kirurgi mv.) og i forhold til en række alvorlige kliniske effektmål med opfølgning indenfor 30 dage, hvor mortalitet er det primære effektmål.

Målgruppe/brugere

Denne retningslinje henvender sig til sundhedsprofessionelle, som har ansvar for behandling og pleje af elektive operationspatienter. Denne behandling er i høj grad tværfaglig, hvilket indebærer både læger (anæstesi og kirurgi) og sygeplejersker (anæstesi, opvågning, sengeafdeling og intensiv afdeling).

Emneafgrænsning

Denne NKR fokuserer på iltbehandling til den voksne elektive kirurgiske patient både i perioden under anæstesi og i opvågningsafsnit efter anæstesi. Der gives handlingsanvisninger for velafgrænsede kliniske problemstillinger, som udgør nogle, men ikke alle faser i patientforløbet. Der eksisterer en NKR for iltbehandling til den akut syge voksne patient (2019)¹, som omfatter de retningslinjer, som gør sig gældende, når operationsforløbet ikke er planlagt.

Aktuelle retningslinje tager udgangspunkt i evidensgrundlaget fra en systematisk litteratursøgning udført oktober 2020.

Afgrænsning

Denne retningslinje omhandler alle voksne patienter, som gennemgår en elektiv operation. Ved elektiv forstås et kirurgisk indgreb, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart. Ved operation forstås ikke diagnostiske undersøgelser, biopsier og lignende.

Ved anæstesi forstås såvel generel anæstesi som regional anæstesi i form af epidural/spinal, perifer nerveblokade og lokalanæstesi.

Retningslinjen gælder udelukkende for voksne, alder ≥ 18 år.

I litteraturudvælgelsen er medtaget kliniske forsøg af elektive operationer, hvor artiklens andele af akutte operationer har udgjort under 50%. Denne definition er valgt for at undgå overlap med NKR for iltbehandling til den akut syge voksne patient (2019)¹. Hvis et klinisk forsøg har rapporteret effektmål på forskellige subgrupper (elektive og akutte patienter), så har vi udelukkende inkluderet data fra de elektive patienter. Der er ikke inkluderet forsøg om intraoperativ iltbehandling i PICO 1-3, hvis varigheden kun omfatter en mindre del af den intraoperative fase. Der er ikke inkluderet postoperative forsøg i PICO 4, hvor den postoperative iltbehandling først påbegyndes efter udskrivelse fra opvågningsafsnit.

Hvis et forsøg har undersøgt flere interventioner givet på samme tid som ikke er administreret i begge grupper, så er dette forsøg kun inkluderet i NKR, hvis intervention(er) ikke forventedes at have betydning for effektmål i denne NKR (fx nitrogenoxid)². Publikationer som undersøger flere interventioner i et faktorielt design, hvor der specifikt er rapporteret specifikke effektmål for ilt interventionerne er også inkluderet.

Følgende 4 fokuserede spørgsmål er undersøgt:

- 1) Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt?
- 2) Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en moderat høj iltprocent (40-60%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt?
- 3) Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med en

moderat høj iltprocent (40-60%)?

4) Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes liberal iltbehandling eller en restriktiv og individuelt målrettet iltbehandling under indlæggelse på opvågningsafsnit eller intensiv afdeling?

Definitivt indregnes i 'høj iltprocent (80%)' en protokolleret anvendelse af 80-100% ilt i indåndingsluften; en 'moderat høj iltprocent' defineres som 40-60% ilt, mens '30% ilt' defineres som protokolleret anvendelse af 21-40% i indåndingsluften. 'Liberal iltbehandling' defineres som protokolleret anvendelse af 60-100% ilt i indåndingsluften eller iltbehandling målrettet til **perifer iltprocent i blodet (SpO₂) ≥99%**. 'Restriktiv og individuelt målrettet iltbehandling' defineres som 21-40% ilt i indåndingsluften eller iltbehandling målrettet til SpO₂ 94-98%.

Ovenstående udsagn kvalificeres for en række alvorlige kliniske effektmål (mortalitet, alvorlige bivirkninger, sårinfektion, pneumoni, akut respirationsinsufficiens, myokardieinfarkt, apopleksi, akut nyreinsufficiens) indenfor 30 dage, hvor mortalitet er det primære effektmål. Yderligere undersøges en række subgruppepopulationer (anæstesitype, type af kirurgisk indgreb, metode at give interventionen).

Tværfaglig inddragelse og forankring

Tværfaglighed i denne NKR er sikret ved multidisciplinær repræsentation i arbejdsgruppen. Retningslinjen er forankret i de faglige selskaber og -miljøer som deltog i arbejdsgruppe og høring.

Brugerinddragelse

Foreningen "Danske Patienter" og andre relevante patientforeninger har fået tilsendt udkast til NKR til høring.

3. Iltbehandling til den elektive kirurgiske patient

Hvis ilt anvendes i højere koncentrationer end atmosfærisk ilt (21%) er det behandling med et lægemiddel, og medicinsk ilt er det hyppigst anvendte lægemiddel på hospitaler. Der udføres omkring 600.000 operationer årligt med indlæggelse på danske hospitaler og omkring 80% af disse operationer er elektive. Behandling med supplerende ilttilskud i indåndingsluften anvendes under alle kirurgiske operationer. Dette er vigtigt for at behandle eller forebygge fald i blodets iltmætning (hypoxæmi) som igen kan beskytte mod lav iltmætning i kritiske organer og væv (hypoxi). Meget høje iltkoncentrationer (80% og derover) kan måske beskytte mod sårinfektioner^{3;4}. Dog kan høje iltkoncentrationer muligvis også medføre en række skadevirkninger på lunger⁵ og andre organer^{6;7} som muligvis kan give overdødelighed⁸.

Derfor er klinisk praksis ikke støttet af sikker evidens og sammenholdt med tidligere praksis, er der i de senere år sket et skred mod mere liberal iltbehandling. Dette er dels båret af ønsket om 'jo mere, jo bedre' og dels båret af udbredelsen af pulsoximetre, som let kan måle SpO₂ og derved give visuel mulighed for sundhedspersonale at øge iltbehandlingen til 100% i iltmætning (fremfor 94-98%, som også er en normal værdi)¹. En liberal iltbehandling kan defineres som værende et ilttilskud som øger SpO₂ til 99-100% eller en rutinemæssig anvendelse af høj iltprocent (80%). En restriktiv og målrettet iltbehandling stiler mod at justere et eventuelt behov for ilttilskud til den SpO₂ som anses for normal for den enkelte patient. Dette er i hvile 94-98% medmindre patienten har risiko for hyperkapni (KOL eller BMI ≥40), hvor ilttilskud justeres så SpO₂ i dette tilfælde er 88-92%.

Nedenfor følger de specifikke anbefalinger i denne NKR. Det er arbejdsgruppens klare anbefaling, at man generelt som kliniker anvender ilt som værende et lægemiddel og at ordinationer derfor bør overvejes nøje. Det er også oplagt, at man med den stigende udbredelse af pulsoximetre med måling af SpO₂ kan udføre en mere individualiseret iltbehandling under tættere monitorering. En anden og væsentlig fordel ved individuel titreret iltbehandling er, at kontinuerlig monitorering med pulsoximetri tillader hurtig detektion af forværringer i hjerte- og lungefunktion (ændringer ses hurtigere hvis SpO₂ er 94% end hvis SpO₂ er 100%).

Der er vigtige fejlkilder til monitorering med pulsoximetri, herunder lokale forhold ved måleenheden (kulde, karkontraktion, betydende indhold i blodet af specifikke substanser som fx kulilte, forstyrrelse af lyssignalet samt nedsat signal ved mørk hudfarve)^{9;10}.

4. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt? (PICO 1)

Baggrund for valg af spørgsmål:

Iltbehandling har været omdiskuteret siden resultatet fra et randomiseret klinisk forsøg i 2000, som påviste en halvering af postoperative sårinfektioner ved anvendelse af 80% ilt i indåndingsluften under og 2 timer efter større kirurgiske indgreb³. Efterfølgende større forsøg har dog ikke kunne påvise denne effekt^{11;12}. Langt størstedelen af de udførte forsøg har sammenlignet 80% ilt med 30-35% ilt^{2-4;11;13-22}.

Med en kontroversiel holdning til den liberale iltbehandling i Danmark og internationalt, finder arbejdsgruppen det derfor nødvendigt og vigtigt at belyse dette emne og beskrive såvel potentielle fordele som potentielle ulemper ved anvendelse af høj iltprocent (80%) sammenlignet med normal iltprocent (21-40%).

Svag anbefaling mod

Anvend ikke en høj iltprocent (80%) under anæstesi til den voksne elektive kirurgiske patient, da effekten af interventionen er utilstrækkeligt belyst og uden sikre fordele ved behandlingen og med mulig øget risiko for lungekomplikationer.

Behandling med en iltprocent som er højere end atmosfærisk luft (21%) er ofte nødvendig under anæstesi til en elektiv operation, da lungernes evne til at optage ilt fra indåndingsluften kan være forbigående nedsat. Ofte er 30% ilt tilstrækkeligt til at holde en normal iltmætning. En høj iltprocent (80%) kan muligvis øge ilttilbuddet i perifert væv.

Ved elektiv forstås et kirurgisk indgreb, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart (dvs. ikke diagnostiske undersøgelser, biopsier og lignende). Ved under anæstesi forstås perioden fra start til afslutning af anæstesen med anvendelse af iltbehandling i hele perioden under kirurgisk behandling.

Anbefalingen omfatter alle voksne patienter som gennemgår elektiv kirurgi i generel anæstesi såvel som i regional anæstesi i form af epidural/spinal, perifer nerveblokade og lokalanæstesi. Undtaget er:

- præoxygenering forud for luftvejshåndtering
- postoxygenering forud for opvågning efter anæstesi
- elektive patienter, som bliver akut ustabile under anæstesen
- ved udførelse af specifikke procedurer, hvor høj iltprocent er nødvendig

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Iltbehandling påvirker muligvis ikke dødeligheden eller alvorlige komplikationer i betydelig grad, der er dog stadig mulighed for at dødeligheden kan være påvirket. Der synes ikke at være nogen sikre fordele ved at anvende 80% ilt fremfor 30% ilt, men en mulig risiko for lungepåvirkning kan ikke udelukkes. Tiltro til evidensen er lav.

Kvaliteten af evidensen

For effektmålene alvorlige bivirkninger og sårinfektioner er tiltroen til evidensen samlet set meget lav. For øvrige effektmål er tiltroen til evidensen vurderet lav. De primære årsager til begrænset kvalitet i de inkluderede forsøg er risiko for bias og alvorlig upræcist effektestimater. For enkelte effektmål desuden alvorlig inkonsistente resultater (alvorlige bivirkninger og sårinfektion) og alvorlig manglende overførbare (alvorlige bivirkninger).

Patientpræferencer

Patienter kan have en personlig præference for at få så meget ilt som muligt med et ønske om gavnlige virkninger, som dog ikke er dokumenterede (som fx en forventning om at være mere frisk efter operationen og en tilfredsstillelse ved at SpO₂ er 100% og ikke 96%). Dette er tidligere belyst i et randomiseret forsøg¹¹.

Under generel anæstesi har patienten ingen erindring eller efterfølgende fornemmelse af hvilken iltprocent, som er anvendt. Under regional anæstesi og perifere nerveblokader kan anvendelsen af en iltmaske med reservoir til at opnå 80% ilt føles generende og klaustrofobisk for nogen sammenlignet med iltbehandling via et næsekateter, som er standard. Ved restriktiv iltbehandling med en iltprocent omkring 30% i indåndingsluften anvendes oftest næsekateter, som kan være kløende og generende samt give tryksår ved længere anvendelse.

Rationale

Anbefalingen er formuleret som en svag anbefaling mod 80% iltprocent, dels på grund af den lave tiltro til evidensen og dels fordi arbejdsgruppen lægger vægt på at 80% ilt er den intervention som ligger længst fra at indånde atmosfærisk luft. Da ilt er et lægemiddel, skal nye interventioner / større doser først indføres i klinisk praksis, når der er sikker evidens for fordele og fravær af betydende bivirkninger. En sådan evidensprofil er ikke opnået for 80% ilt.

Arbejdsgruppen vil gerne fremhæve, at iltbehandling af patienter med hypoxæmi er livreddende og at der i alle inkluderede forsøg har været anvendt et minimumskrav til en tilstrækkelig høj SpO₂ typisk $\geq 94\%$. Selvom udgangspunktet for iltbehandling under anæstesi til den elektive kirurgiske patient anbefales at være med 30% ilt, bør den administrerede iltprocent øges med det formål at opretholde en normal SpO₂ (94-98% som udgangspunkt, og 88-92% hos patienter i risiko for hyperkapni; KOL eller BMI ≥ 40).

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne elektive kirurgiske patienter under anæstesi
Intervention: Høj iltprocent (80%)
Sammenligning: Normal iltprocent (21-40%)

Sammenfatning

Søgning efter randomiserede forsøg resulterede i 38 relevante forsøg, der sammenlignede høj iltprocent (80%) med normal iltprocent (21-30%) (Figur 1, flow-chart). Anbefalingen er baseret på 16 randomiserede kliniske forsøg, som indeholdt data om denne NKR's effektmål^{2-4;11;13-24}. De inkluderede forsøg allokerede patienter til 80-100% ilt versus 30-40% ilt. Alle forsøg er publiceret i fagfællebedømte tidsskrifter, fraset et konference abstract¹⁵. Type af kirurgi var fortrinsvis større planlagt abdominalkirurgi^{3;4;11;14;16-21}, men også karkirurgi¹³, blandet stor kirurgi², brystkirurgi¹⁵, gynækologiske indgreb²⁴, thyroideakirurgi²³, og kejsersnit²² er undersøgt. Sidstnævnte forsøg var også det eneste som inkluderede patienter i regional anæstesi, øvrige var i generel anæstesi.

Patientpopulationen havde varierende grad af komorbiditet, og to forsøg inkluderede også en mindre andel af akutte patienter^{11;22}, hvoraf data omhandlende den elektive del af forsøget kunne udtrækkes af det ene forsøg¹¹, som dermed bidrog til den samlede evidens i denne anbefaling.

Tiltroen til evidensen for de kritiske effektmål - mortalitet og alvorlige bivirkninger - var lav hhv. meget lav grundet risiko for bias og alvorlig grad af upræcist effekttestimat, inkonsistente resultater og manglende overførbarehed.

Syv forsøg^{2;3;11;14;16;17;21} rapporterede mortalitet indenfor 30 dage. Effekttestimatet er baseret på 63 hændelser blandt 5198 patienter og viser 1 færre dødsfald pr. 1000 (95% CI 5 færre til 6 flere) patienter ved anvendelse af 80% ilt sammenlignet med 30% ilt. Tiltroen til effekttestimatet er lav grundet risiko for bias og upræcist effekttestimat.

Tretten forsøg^{2-4;11;13;14;16-19;21;23;24} rapporterede alvorlige bivirkninger indenfor 30 dage. Effekttestimatet er baseret på 899 hændelser blandt 5835 patienter og viser 6 færre alvorlige bivirkninger pr. 1000 (95% CI 43 færre til 40 flere) patienter ved anvendelse af 80% ilt sammenlignet med 30% ilt. Tiltroen til estimatet er meget lav grundet risiko for bias, inkonsistente resultater samt manglende overførbarehed.

Fjorten forsøg^{2-4;11;13-22} rapporterede sårinfektion indenfor 30 dage. Effekttestimatet er baseret på 823 hændelser blandt 5898 patienter og viser 16 færre sårinfektioner pr. 1000 (95% CI 39 færre til 13 flere) patienter ved anvendelse af 80% ilt sammenlignet med 30% ilt. Tiltroen til estimatet er meget lav grundet risiko for bias, inkonsistente resultater samt mistanke om publikationsbias.

Tre forsøg^{11;17;25} rapporterede tilfælde af akut respirationsinsufficiens indenfor 30 dage. Effekttestimatet er baseret på 42

hændelser blandt 1344 patienter og viser 12 flere tilfælde af akut respirationsinsufficiens pr. 1000 (95% CI 5 færre til 44 flere) patienter ved anvendelse af 80% ilt sammenlignet med 30% ilt. Tiltroen til estimatet er lav grundet risiko for bias og upræcist effektestimater.

Øvrige resultater fremgår i Evidensprofilen.

Subgruppeanalyserne kunne ikke udføres, da de enkelte subgrupper indeholdt 0 eller 1 forsøg og dermed ikke kunne bidrage med en kumuleret sammensætning af viden i metaanalyser.

Der skal fra arbejdsgruppen fremhæves at iltbehandling under præoxygenering, postoxygenering og i akutte ustabile situationer bør gives som en højere iltprocent i overensstemmelse med lokale retningslinjer for disse situationer.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator 30% ilt	Intervention 80% ilt	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Mortalitet 30 dage postoperativt 9 Kritisk	Relative risiko 0.92 (CI 95% 0.57 – 1.48) Baseret på data fra 5,198 patienter i 7 studier. (Randomiserede studier)	13 per 1.000 Forskel:	12 per 1.000 1 færre per 1.000 (CI 95% 6 færre – 6 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹	Vi er usikre på om 80% ilt forbedrer eller forværrer mortalitet
Alvorlige bivirkninger 30 dage postoperativt 9 Kritisk	Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.73 – 1.25) Baseret på data fra 5,835 patienter i 13 studier. (Randomiserede studier)	159 per 1.000 Forskel:	153 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 43 færre – 40 flere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, upræcist effektestimater ²	Vi er usikre på om 80% ilt forbedrer eller forværrer alvorlige bivirkninger
Sårinfektion 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.74 – 1.09) Baseret på data fra 5,898 patienter i 14 studier. (Randomiserede studier)	148 per 1.000 Forskel:	132 per 1.000 16 færre per 1.000 (CI 95% 38 færre – 13 flere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig publikationsbias, upræcist effektestimater ³	Vi er usikre på om 80% ilt forbedrer eller forværrer sårinfektioner
Pneumoni 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 0.7 (CI 95% 0.4 – 1.25) Baseret på data fra 3,105 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)	39 per 1.000 Forskel:	27 per 1.000 12 færre per 1.000 (CI 95% 23 færre – 10 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁴	Vi er usikre på om 80% ilt forbedrer eller forværrer pneumoni

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator 30% ilt	Intervention 80% ilt	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Akut respirationsinsufficiens 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 1.49 (CI 95% 0.82 – 2.74) Baseret på data fra 1,344 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)	25 per 1.000 Forskel:	37 per 1.000 12 flere per 1.000 (CI 95% 4 færre – 44 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁵	80% ilt medfører muligvis nogen forværring af akut respirationsinsufficiens
Myokardieinfarkt 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.4 – 2.1) Baseret på data fra 3,420 patienter i 4 studier. (Randomiserede studier)	12 per 1.000 Forskel:	11 per 1.000 1 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 13 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Vi er usikre på om 80% ilt forbedrer eller forværrer myokardieinfarkt
Apopleksi 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 0.39 (CI 95% 0.07 – 2.14) Baseret på data fra 3,170 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)	3 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 2 færre per 1.000 (CI 95% 3 færre – 3 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁷	Vi er usikre på om 80% ilt forbedrer eller forværrer apopleksi
Akut nyreinsufficiens 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.01 – 7.98) Baseret på data fra 250 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	8 per 1.000 Forskel:	3 per 1.000 5 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 56 flere)	Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Vi er usikre på om 80% ilt forbedrer eller forværrer akut nyreinsufficiens

5. Redegørelse for tiltro til estimerne i PICO1

¹Mortalitet

Risiko for bias: Alvorligt. 5 ud af 7 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. $I^2=34\%$ (Chi^2 : $P=0.17$). Effektestimater fra 0.17 to 1.73. Alle konfidensintervaller overlapper. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik generel anæstesi, alle forsøg var abdominal kirurgi, alle inkluderede forsøg var på patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.92 (95% CI 0.57-1.48). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 155565) er ikke nået, kun 3% (N=5198) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 1.30%, diversitet 51% %.

Publikationsbias: Ingen betydelig. Kun 7 forsøg inkluderet. Funnel plot indikerer en smule asymmetri, selvom det må bemærkes at der er under 10 inkluderede forsøg.

²Alvorlige bivirkninger

Risiko for bias: Alvorligt. 11 ud af 13 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Alvorlig. $I^2=63\%$ (Chi^2 : $P=0.001$). Effektestimater fra 0.14 til 9.00. Tegn på heterogenitet i Forest plot (ikke alle konfidensintervaller overlapper).

Manglende overførbarehed: Alvorlig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik general anæstesi, 11 ud af 13 inkluderede forsøg var abdominal kirurgi, et lille forsøg var karkirurgi, et lille forsøg var øvrig kirurgi/thyroid kirurgi. Alle forsøg inkluderede patienter der var invasivt mekanisk ventilerede. 3 forsøg rapporterede andelen af deltagere med en eller flere alvorligere bivirkninger. For 10 forsøg er i metaanalysen anvendt den alvorlige bivirkning som er rapporteret hyppigst, disse hændelser inkluderede blodtransfusion (1 forsøg), alvorlig sårinfektion (1 forsøg), mortalitet (1 forsøg), indlæggelse på intensivafdeling (1 forsøg), lungekomplikation (1 forsøg), dyb sårinfektion (1 forsøg), anastomose lækage (1 forsøg), forbigående hypoparathyroidisme (1 forsøg), reoperation (1 forsøg), genindlæggelse (1 forsøg).

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.96 (95% CI 0.73-1.25, TSA-justeret CI 0.69-1.32). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 26183) er ikke nået, kun 22% (N=5835) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, hændelser i kontrolgruppen 15.9%, relativ risikoreduktion 20%, diversitet 81%.

Publikationsbias: Ikke alvorligt. Funnel plot indikerer ingen asymmetri.

³Sårinfektion

Risiko for bias: Alvorligt. 12 ud af 14 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Alvorligt. $I^2=46\%$ (Chi^2 : $P=0.04$). Effektestimater fra 0.33 til 2.22. Tegn på heterogenitet i Forest plot (ikke alle konfidensintervaller overlapper). Det skal bemærkes at effektestimatet er signifikant ved Fixed Effects Model (RR 0.88 [95% konfidensinterval 0.77-0.99]), men grundet alvorlig heterogenitet er mest pålidelige analyse at anvende Random Effects Model (som angivet i evidensprofilen).

Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. 13 ud af 14 forsøg inkluderede patienter der fik general anæstesi, 1 forsøg anvendte spinal/epidural anæstesi). 10 ud af 14 forsøg inkluderede patienter der fik abdominal kirurgi, 1 forsøg var karkirurgi, 1 forsøg var øvrig kirurgi/bryst kirurgi, 1 var neurokirurgi, 1 var kejsersnit. 13 ud af 14 forsøg inkluderede patienter var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.89 (95% CI 0.74-1.09, TSA-justeret CI 0.66-1.21).

Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 13280) er ikke nået, kun 44% (N=5878) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, hændelser i kontrolgruppen 14,8%, relativ risikoreduktion 20%, diversitet 58%.

Publikationsbias: Funnel plot indikerer asymmetri.

⁴Pneumoni

Risiko for bias: Alvorligt. 2 ud af 3 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. $I^2=54\%$ (Chi^2 : $P=0.14$). Effektestimater fra 0.51 to 0.92. Overlap af konfidensintervaller.

Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik general anæstesi. Alle forsøg inkluderede patienter der fik abdominal kirurgi, alle forsøg inkluderede patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.70 (95% CI 0.40-1.25, TSA-justeret CI 0.07-7.44).

Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 52480) er ikke nået, kun 6% (N=3015) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, hændelser i kontrolgruppen 3.9%, relativ risikoreduktion 20%, diversitet 50%.

Publikationsbias: Ukendt.

⁵Akut respirationsinsufficiens

Risiko for bias: Alvorligt. 1 ud af 3 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. $I^2=0\%$ ($\text{Chi}^2: P=0.81$). Effektestimater fra 1.46 til 1.98. Overlap af konfidensintervaller.

Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik general anæstesi. Alle forsøg inkluderede patienter der fik abdominal kirurgi. Alle forsøg inkluderede patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 1.49 (95% CI 0.82-2.74). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 36976) er ikke nået, kun 3% (N=1344) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 2.5%, diversitet 0%.

Publikationsbias: Ingen betydelig.

⁶Myokardieinfarkt

Risiko for bias: Alvorligt. 2 ud af 4 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. $I^2=23\%$ ($\text{Chi}^2: P=0.27$). Effektestimater fra 0.33 til 7.17. Overlap af konfidensintervaller.

Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik general anæstesi. Alle forsøg inkluderede patienter der fik abdominal kirurgi. Alle forsøg inkluderede patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.91 (95% CI 0.40-2.10). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 127600) er ikke nået, kun 3% (N=3420) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 1.2%, diversitet 39%.

Publikationsbias: Ukendt.

⁷Apopleksi

Risiko for bias: Alvorligt. 2 ud af 3 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. $I^2=0\%$ ($\text{Chi}^2: P=0.63$). Effektestimater fra 0.15 til 1.02. Overlap af konfidensintervaller.

Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik general anæstesi. Alle forsøg inkluderede patienter der fik abdominal kirurgi. Alle forsøg inkluderede patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.39 (95% CI 0.07-2.14). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 314372) er ikke nået, kun 1% (N=3170) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 0.3%, diversitet 0%.

Publikationsbias: Ukendt.

⁸Akut nyreinsufficiens

Risiko for bias: Ingen betydelig. Der var 1 forsøg og det havde samlet set lav risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Kan ikke vurderes, da kun 1 forsøg er inkluderet.

Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. 1 forsøg der inkluderede patienter der fik general anæstesi, inkluderede patienter der fik abdominal kirurgi og invasiv mekanisk ventilering.

Upræcist effektestimat: Meget alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.33 (95% CI 0.01-7.98). Kun 1 forsøg inkluderet. Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 117358) er ikke nået, kun 0.2 (N=250) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 0.8%, diversitet 0%.

Publikationsbias: Ukendt.

6. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en moderat høj iltprocent (40-60%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt? (PICO 2)

Baggrund for valg af spørgsmål:

Den kliniske anvendelse af iltbehandling varierer i Danmark og det er arbejdsgruppens indtryk at moderat høje iltprocenter anvendes i en række anæstesier, hvis det ønskes at holde SpO₂ høj (99-100%) samtidig med at frygtede skadevirkninger med meget høj iltprocent undgås. Derfor finder arbejdsgruppen det nødvendigt og vigtigt at belyse denne interventions effekt sammenlignet med en normal iltprocent.

Fokuseret spørgsmål

- Population: Voksne elektive kirurgiske patienter under anæstesi
- Intervention: Moderat iltprocent (40-60%)
- Sammenligning: Normal iltprocent (21-30%)

Sammenfatning:

Søgning efter randomiserede forsøg resulterede i 5 relevante forsøg der sammenlignede moderat iltprocent (40-60%) med normal iltprocent (21-30%). Ingen af de inkluderede forsøg indeholdt relevante data for denne NKR's prædefinerede effektmål. Dette spørgsmål kan derfor ikke besvares i denne retningslinje.

Der er ikke fundet forsøg med relevante data til besvarelse af denne NKR's prædefinerede effektmål. Dette spørgsmål kan derfor ikke besvares i retningslinjen.

7. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med en moderat høj iltprocent (40-60%)? (PICO 3)

Baggrund for valg af spørgsmål:

Den kliniske anvendelse af iltbehandling varierer i Danmark og det er arbejdsgruppens indtryk at moderat høje iltprocenter anvendes i en række anæstesier, hvis det ønskes at holde SpO₂ høj (99-100%) samtidig med at frygtede skadevirkninger med meget høj iltprocent undgås. Derfor finder arbejdsgruppen det nødvendigt og vigtigt at belyse denne interventions effekt sammenlignet med en høj iltprocent (80%).

Fokuseret spørgsmål:

- Population: Voksne elektive kirurgiske patienter under anæstesi
- Intervention: Høj iltprocent (80%)
- Sammenligning: Moderat iltprocent (40-60%)

Sammenfatning:

Søgning efter randomiserede forsøg resulterede i 5 relevante forsøg der sammenlignede høj iltprocent (80%) med moderat iltprocent (40-60%). Ingen af de inkluderede forsøg indeholdt relevante data for denne NKR's prædefinerede effektmål. Dette spørgsmål kan derfor ikke besvares i denne retningslinje.

Der er ikke fundet forsøg med relevante data til besvarelse af denne NKR's prædefinerede effektmål. Dette spørgsmål kan derfor ikke besvares i retningslinjen.

8. Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes liberal iltbehandling eller en restriktiv og individuelt målrettet iltbehandling under indlæggelse på opvågningsafsnit eller intensiv afdeling? (PICO 4)

Baggrund for valg af spørgsmål:

I perioden efter elektive operationer vil patienter vanligvis opholde sig i kortere eller længere tid på opvågningsafdelinger – eller eventuelt intensive afsnit – før de overføres til sengeafdelinger. Iltbehandling i opvågningsafdelinger og på intensiv afdeling har traditionelt været anset for obligatorisk og en sikkerhed, hvis der skulle tilståde forværring af hjerte- eller lungefunktion. I nogle tilfælde har der været valgt en liberal iltbehandling for at opnå en gavnlig virkning ved tilførsel af en større mængde ilt til vigtige organer. Der er imidlertid ikke nogen entydig national eller international rekommandation.

En liberal iltbehandling kan defineres som værende et ilttilskud som sikrer at SpO₂ er 99-100%. Dette kan let resultere i høje koncentrationer af ilt i blodet (hyperoxæmi), som kan være forbundet med bivirkninger.

En restriktiv og målrettet iltbehandling stiler mod at justere et eventuelt behov for ilttilskud til den SpO₂ som anses for normal for den enkelte patient. Dette er i hvile 94-98% medmindre patienten har risiko for hyperkapni (KOL eller BMI ≥40), hvor ilttilskud justeres så SpO₂ i dette tilfælde er 88-92%. Hvis en patient kan præstere en højere SpO₂ uden ilttilskud tillades dette uanset.

Største mængde af evidens kommer fra kliniske forsøg, hvor iltbehandling både under og efter anæstesi er allokeret til 80% eller 30% ilt. Disse forsøg^{3;4;11;13;14;16;18-22} er medtaget i dette fokuserede spørgsmål i en forventning om at de afspejler en liberal hhv. restriktiv iltbehandling. Kun ét forsøg²⁶ allokerede udelukkende 80% vs. 30% ilt i den postoperative fase.

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt liberal iltbehandling til voksne patienter efter elektiv kirurgi, da der ikke er sikre fordele og muligvis øget risiko for hjerte- og lungekomplikationer.

En liberal iltbehandling kan defineres som værende et ilttilskud som øger SpO₂ til 99-100% eller en rutinemæssig anvendelse af høj iltprocent (80%). En restriktiv og målrettet iltbehandling stiler mod at justere et eventuelt behov for ilttilskud til den SpO₂ som anses for normal for den enkelte patient. Dette er i hvile 94-98% medmindre patienten har risiko for hyperkapni (KOL eller BMI ≥40), hvor ilttilskud justeres så SpO₂ i dette tilfælde er 88-92%.

Behandling med en iltprocent som er højere end atmosfærisk luft er af og til nødvendig efter kirurgiske indgreb, da stærk smertebehandling og påvirkning af lungerne under anæstesi forbigående kan forringe lungernes evne til at optage ilt fra indåndingsluften.

Ved elektiv forstås operationer, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart (dvs. ikke diagnostiske undersøgelser, biopsier og lignende).

Anbefalingen omfatter alle voksne patienter efter elektiv kirurgi i generel anæstesi såvel som i regional anæstesi i form af epidural/spinal, perifer nerveblokkade og lokalanæstesi. Undtaget er:

- elektive patienter, som er akut ustabile efter anæstesen
- under kortvarige postoperative procedurer, hvor høj iltprocent er nødvendig, fx re-intubation

Anbefalingen bygger fortrinsvis på evidens fra forsøg, hvor iltbehandlinger er sammenlignet i en periode som inkluderer både operationen og timerne efter. Derfor er anbefalingen om iltbehandling i opvågningsperioden afhængig af effekten af iltbehandlingen givet under operationen.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Iltbehandling påvirker ikke dødeligheden eller alvorlige komplikationer i betydelig grad. Der synes ikke at være nogen sikre fordele ved at anvende liberal fremfor restriktiv iltbehandling.

Kvaliteten af evidensen

For effektmålene alvorlige bivirkninger og sårinfektioner er tiltroen til evidensen meget lav. For øvrige effektmål er tiltroen til evidensen vurderet lav. Høj risiko for bias og alvorlig upræcist effektestimater er gældende for alle effektmål. Desuden er der alvorlig inkonsistente resultater (alvorlige bivirkninger og sårinfektion) og alvorlig manglende overførbare (alvorlige bivirkninger).

Patientpræferencer

Nogle patienter kan have en personlig præference for at få så meget ilt som muligt, da behandlingen kan indgive forhåbninger om gavnlige virkninger som dog ikke er dokumenterede (som fx en forventning om at være mere frisk efter operationen og en tilfredsstillelse ved at SpO₂ er 100% og ikke 96%)¹¹.

I perioden efter anæstesi kan anvendelsen af en iltmaske med reservoir til at opnå tilstrækkelig høj SpO₂ ved den liberale iltbehandling føles generende og klaustrofobisk for nogen sammenlignet med iltbehandling via et næsekateter, som er standard. Ved restriktiv iltbehandling anvendes oftest næsekateter, som kan være kløende og generende samt give tryksår ved længere anvendelse.

Rationale

Anbefalingen er formuleret som en svag anbefaling mod liberal iltbehandling, dels på grund af den lave tiltro til evidensen og dels fordi arbejdsgruppen lægger vægt på at liberal anvendelse af ilt som lægemiddel er en intervention som ligger længst fra at indånde atmosfærisk luft. Da ilt er et lægemiddel, skal nye interventioner / større doser af et lægemiddel først indføres i klinisk praksis når der er sikker evidens for fordele og fravær af betydende bivirkninger. En sådan evidensprofil er ikke opnået for liberal iltbehandling.

Arbejdsgruppen vil gerne fremhæve at iltbehandling til patienter med hypoxæmi er livreddende og at der i alle inkluderede forsøg har været anvendt et minimumskrav til SpO₂ på typisk $\geq 94\%$. Udgangspunktet i opvågningsforløbet hos den elektive operationspatient er at der bør administreres ilt, hvis det med indånding af atmosfærisk luft ikke er muligt at opretholde en normal SpO₂ (94-98% som udgangspunkt, og 88-92% hos patienter i risiko for hyperkapni; KOL eller BMI ≥ 40).

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne elektive kirurgiske patienter i perioden efter anæstesi
Intervention: Liberal iltbehandling (iltprocent 60-100% eller ilttilskud til SpO₂ $\geq 99\%$)
Sammenligning: Restriktiv og målrettet iltbehandling (iltprocent 21-40% eller ilttilskud til normal SpO₂)

Sammenfatning

Søgning efter randomiserede forsøg resulterede i 26 relevante forsøg der sammenlignede liberal iltbehandling med en restriktiv og målrettet iltbehandling. Den undersøgte iltbehandling blev gennemsnitligt givet i 2 timer i opvågningsafsnittene. Anbefalingen er baseret på 13 randomiserede kliniske forsøg som indeholdt relevante data^{3;4;11;13;14;16;18-23;26}, hvor patienter fortrinsvis blev allokeret til 80% ilt versus 30-35% ilt i perioden under kirurgi og i opvågningsafsnittene. Alle forsøg er publiceret i fagfællebedømte tidsskrifter. Type af kirurgi var fortrinsvis større planlagt abdominalkirurgi^{3;4;11;14;16;18-21;26}, mens et forsøg undersøgte karkirurgi¹³, et undersøgte thyroideakirurgi²³, og et undersøgte kejsersnit²². Sidstnævnte forsøg var også det eneste som inkluderede patienter i regional anæstesi, øvrige var i generel anæstesi.

Patientpopulationen havde varierende grad af komorbiditet, og to forsøg inkluderede også en mindre andel af akutte patienter^{11;22}, og til den samlede evidens i denne anbefaling kunne udtrækkes resultater kun omhandlende den elektive del af det ene forsøg¹¹.

Tiltroen til evidensen for de kritiske effektmål mortalitet og alvorlige bivirkninger var lav hhv. meget lav grundet risiko for bias og alvorlig grad af upræcist effektestimater, inkonsistente resultater og manglende overførbare.

Seks forsøg^{3;11;14;16;21;26} rapporterede mortalitet indenfor 30 dage. Effektestimateret er baseret på 52 hændelser blandt 3335 patienter og viser at samme antal dødsfald pr. 1000 (95% CI 8 færre til 16 flere) patienter ved anvendelse af liberal sammenlignet med restriktiv iltbehandling.

Elleve forsøg^{3;4;11;13;14;16;18;19;21;23;26} rapporterede alvorlige bivirkninger indenfor 30 dage. Effektestimateret er baseret på

429 hændelser blandt 3873 patienter og viser 4 færre alvorlige bivirkninger pr. 1000 (95% CI 35 færre til 39 flere) patienter ved anvendelse af liberal sammenlignet med restriktiv iltbehandling.

Elleve forsøg^{3;4;11;13;14;16;18;19;21;23;26} rapporterede sårinfektion indenfor 30 dage. Effektestimatet er baseret på 643 hændelser blandt 3972 patienter og viser 10 færre sårinfektioner pr. 1000 (95% CI 40 færre til 28 flere) patienter ved anvendelse af liberal sammenlignet med restriktiv iltbehandling.

Et forsøg¹¹ rapporterede hændelser af akut respirationsinsufficiens indenfor 30 dage. Effektestimatet er baseret på 39 hændelser blandt 1093 patienter og viser at 13 flere tilfælde af akut respirationsinsufficiens pr. 1000 (95% CI 6 færre til 51 flere) patienter ved anvendelse af liberal sammenlignet med restriktiv iltbehandling.

To forsøg^{11;21} rapporterede myokardieinfarkt indenfor 30 dage. Effektestimatet er baseret på 4 hændelser blandt 1158 patienter og viser at 1 flere tilfælde af myokardieinfarkt pr. 1000 (95% CI 2 færre til 56 flere) patienter ved anvendelse af liberal sammenlignet med restriktiv iltbehandling.

Øvrige resultater fremgår i Evidensprofilen og subgruppeanalyserne kunne ikke udføres, da de enkelte subgrupper indeholdt 0 eller 1 forsøg og dermed ikke kunne bidrage med en sammensætning af viden.

Der skal fra arbejdsgruppen fremhæves at iltbehandling i akutte ustabile situationer og under kortvarige postoperative procedurer (fx re-intubation) bør gives med en høj iltprocent i overensstemmelse med lokale retningslinjer for disse situationer.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Restriktiv iltbehandling	Intervention Liberal iltbehandling	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Mortalitet 30 dage postoperativt 9 Kritisk	Relative risiko 0.99 (CI 95% 0.47 – 2.09) Baseret på data fra 3,335 patienter i 6 studier. (Randomiserede studier)	15 per 1.000 Forskel:	15 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 16 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹	Vi er usikre på om liberal iltbehandling forbedrer eller forværrer mortalitet
Alvorlige bivirkninger 30 dage postoperativt 9 Kritisk	Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.68 – 1.36) Baseret på data fra 3,873 patienter i 11 studier. (Randomiserede studier)	109 per 1.000 Forskel:	105 per 1.000 4 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 39 flere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig manglende overførbare, på grund af alvorlig upræcist effektestimat ²	Vi er usikre på om liberal iltbehandling forbedrer eller forværrer alvorlige bivirkninger
Sårinfektion 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.76 – 1.17) Baseret på data fra 3,972 patienter i 11 studier. (Randomiserede studier)	167 per 1.000 Forskel:	157 per 1.000 10 færre per 1.000 (CI 95% 40 færre – 28 flere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effektestimat ³	Vi er usikre på om liberal iltbehandling forbedrer eller forværrer sårinfektion

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Restriktiv iltbehandling	Intervention Liberal iltbehandling	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Pneumoni 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 0.92 (CI 95% 0.56 – 1.51) Baseret på data fra 1,093 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)	56 per 1.000 Forskel:	52 per 1.000 4 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 29 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Vi er usikre på om liberal iltbehandling forbedrer eller forværrer pneumoni
Akut respirationsinsufficiens 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 1.46 (CI 95% 0.78 – 2.74) Baseret på data fra 1,093 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)	29 per 1.000 Forskel:	42 per 1.000 13 flere per 1.000 (CI 95% 6 færre – 50 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁵	Liberal iltbehandling medfører muligvis nogen forværring af akut respirationsinsufficiens
Mykoardieinfarkt 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 1.64 (CI 95% 0.08 – 33.61) Baseret på data fra 1,158 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)	2 per 1.000 Forskel:	3 per 1.000 1 flere per 1.000 (CI 95% 2 færre – 65 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Liberal iltbehandling medfører muligvis nogen forværring af myokardieinfarkt
Apopleksi 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.02 – 1.87) Baseret på data fra 1,158 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)	7 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre – 6 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁷	Vi er usikre på om liberal iltbehandling forbedrer eller forværrer apopleksi
Akut nyreinsufficiens 30 dage postoperativt 6 Vigtig	Relative risiko Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier. (Randomiserede studier)		CI 95%		Vi er meget usikre på om liberal iltbehandling forbedrer eller forværrer akut nyreinsufficiens

9. Redegørelse for tiltro til estimaterne i PICO4

¹Mortalitet

Risiko for bias: Alvorligt. 5 ud af 6 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. $I^2=22\%$ ($\text{Chi}^2: P=0.27$). Effektestimater fra 0.17 to 1.73. Alle konfidensintervaller overlapper.

Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik generel anæstesi, alle forsøg var abdominal kirurgi, alle inkluderede forsøg var på patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.99 (95% CI 0.47-2.09). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 106799) er ikke nået, kun 3% (N=3335) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 1.5%, diversitet 42%.

Publikationsbias: Ingen betydelig. Kun 6 forsøg inkluderet, Funnel plot indikerer asymmetri.

²Alvorlige bivirkninger

Risiko for bias: Alvorligt. 10 ud af 11 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Alvorligt. $I^2=51\%$ ($\text{Chi}^2: P=0.02$). Effektestimater fra 0.14 til 9.00. Tegn på heterogenitet i Forest plot (ikke alle konfidensintervaller overlapper).

Manglende overførbarehed: Alvorligt. Alle forsøg inkluderede patienter der fik generel anæstesi. 10 ud af 12 forsøg var abdominal kirurgi, 1 var karkirurgi, 1 var øvrige kirurgi/thyroidea kirurgi. Alle forsøg inkluderede patienter der var invasivt mekanisk ventilerede. To forsøg rapporterede andelen af deltagere med en eller flere alvorligere bivirkninger. For 9 forsøg er i metaanalysen anvendt den alvorlige bivirkning som er rapporteret hyppigst, disse hændelser inkluderede blodtransfusion (1 forsøg), alvorlig sårinfektion (1 forsøg), mortalitet (1 forsøg), indlæggelse på intensivafdeling (1 forsøg), dyb sårinfektion (1 forsøg), anastomose lækage (2 forsøg), forbigående hypoparathyroidisme (1 forsøg), reoperation (1 forsøg).

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.96 (95% CI 0.68-1.36, TSA-justeret CI 0.23-4.01).

Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 31541) er ikke nået, kun 12% (N=3873) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, hændelser i kontrolgruppen 10.9%, relativ risikoreduktion 20%, diversitet 75%.

Publikationsbias: Ingen betydelig. Funnel plot indikerer ingen asymmetri.

³Sårinfektion

Risiko for bias: Alvorligt. 11 ud af 12 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Alvorligt. $I^2=46\%$ ($\text{Chi}^2: P=0.05$). Effektestimater fra 0.46 til 2.22. Tegn på heterogenitet i Forest plot (ikke alle konfidensintervaller overlapper).

Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. 11 ud af 12 inkluderede patienter fik generel anæstesi, 1 forsøg anvendte spinal/epidural. 10 ud af 12 forsøg inkluderede patienter fik abdominal kirurgi, 1 forsøg var karkirurgi, 1 var kejsersnit, 11 ud af 12 forsøg inkluderede patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.94 (95% CI 0.76-1.17, TSA-justeret CI 0.66-1.36).

Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 11102) er ikke nået, kun 36% (N=3955) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, hændelser i kontrolgruppen 16.7%, relativ risikoreduktion 20%, diversitet 57%.

Publikationsbias: Ingen betydelig. Funnel plot indikerer ingen klar asymmetri, 1 forsøg er outlier).

⁴Pneumoni

Risiko for bias: Alvorligt. 1 ud af 2 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. To forsøg inkluderet hvoraf kun det ene forsøg bidrog med events¹¹, det andet forsøg²⁵ havde 0 vs. 0 events. Heterogenitet er derfor ikke relevant/kan ikke vurderes.

Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik generel anæstesi, alle forsøg var abdominal kirurgi, alle inkluderede forsøg var på patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effektestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effektestimat: RR 0.92 (95% CI 0.56-1.51, TSA-justeret CI 0.12-6.96).

Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 16036) er ikke nået, kun 6% (N=1003) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 5.6%, diversitet 0%.

Publikationsbias: Ukendt.

⁵Akut respirationsinsufficiens

Risiko for bias: Alvorligt. 1 ud af 2 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. 2 forsøg inkluderet hvoraf kun det ene forsøg bidrog med events¹¹, det andet forsøg²⁵ havde 0 vs. 0 events. Heterogenitet er derfor ikke relevant/kan ikke vurderes.

Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik generel anæstesi, alle forsøg var abdominal kirurgi, alle inkluderede forsøg var på patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effekttestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effekttestimat: RR 1.46 (0.78-2.74). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 31759) er ikke nået, kun 3% (N=1093) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 2.9%, diversitet 0%.

Publikationsbias: Ukendt.

⁶Myokardieinfarkt

Risiko for bias: Alvorligt. 1 ud af 2 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. $I^2=48%$ ($\text{Chi}^2: P=0.16$). Effektestimater fra 0.33 til 7.17. Ingen tegn på heterogenitet i Forest plot (alle konfidensintervaller overlapper).

Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik generel anæstesi, alle forsøg var abdominal kirurgi, alle inkluderede forsøg var på patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effekttestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effekttestimat: RR 1.64 (95% CI 0.08-33.61). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 915902) er ikke nået, kun 0.1% (N=1158) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 0.2%, diversitet 49%.

Publikationsbias: Ingen betydelig.

⁷Apopleksi

Risiko for bias: Alvorligt. 1 ud af 2 forsøg havde samlet set høj risiko for bias.

Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. $I^2=0%$ ($\text{Chi}^2: P=0.71$). Effektestimater fra 0.15 til 0.33. Ingen tegn på heterogenitet i Forest plot (alle konfidensintervaller overlapper).

Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Alle forsøg inkluderede patienter der fik generel anæstesi, alle forsøg var abdominal kirurgi, alle inkluderede forsøg var på patienter der var invasivt mekanisk ventilerede.

Upræcist effekttestimat: Alvorligt. Bredt konfidensinterval på effekttestimat: RR 0.21 (95% CI 0.02-1.87). Nødvendig informationsstørrelse (beregnet til 134245) er ikke nået, kun 0.9% (N=1158) af nødvendig informationsstørrelse er akkumuleret. Beregnet ved alfa 5%, beta 10%, relativ risikoreduktion 20%, hændelser i kontrolgruppen 0.56%, diversitet 0%.

Publikationsbias: Ukendt.

Akut nyreinsufficiens

Evidens ikke vurderet idet 0 relevante klinisk randomiserede forsøg blev identificeret.

10. Baggrund

Iltbehandling gives til alle elektive operationspatienter gennem hele patientforløbet: på operationsgangen under anæstesen, i opvågningen og på sengeafdelingen. Dette er vigtigt for at behandle eller forebygge fald i blodets iltmætning (hypoxæmi), men enkelte kliniske forsøg har også tydet på en forebyggende effekt mod sårinfektioner ved anvendelse af meget høje iltkoncentrationer (80%)^{3;4}. De fleste kliniske forsøg har dog ikke fundet forskel i forebyggelse af sårinfektioner^{11;12}. Høje iltkoncentrationer er endda muligvis forbundet med en række skadevirkninger på lunger⁵ og andre organer^{6;7} samt mulig overdødelighed⁸, hvorfor internationale anbefalinger fra bl.a. World Health Organisation (WHO) om at anvende 80% ilt²⁷ er meget omdiskuterede²⁸.

Der udføres omkring 600.000 operationer årligt med indlæggelse på danske hospitaler og omkring 80% af disse operationer er elektive. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at den anvendte iltkoncentration under elektive operationer i Danmark er stærkt varierende fra afdeling til afdeling, hvilket delvis skyldes både usikkerhed om evidens og uenighed om retningslinjer. Et væsentligt forhold er også at iltbehandling under anæstesi ofte gives som en konstant iltprocent i indåndingsluften, mens iltbehandling i opvågningsafsnit og på intensiv afdeling oftest gives målrettet med en specifik SpO₂ eller arteriel iltmåling. Den videnskabelige litteratur på området afspejler denne forskel. Med større udbredelse af kontinuerlig monitorering, vil det fremover være at foretrække at iltbehandling gives mere målrettet.

Det er arbejdsgruppens forventning at denne NKR vil medføre en større ensretning af iltbehandling under og efter anæstesi til voksne elektive kirurgiske patienter. Denne ensretning tilsiger anvendelse af en normal iltprocent (21-30%) og en restriktiv og titreret tilgang, hvilket vil være i overensstemmelse med anbefalingen for iltbehandling til akutte patienter¹. Det må fremhæves at vendingen *normal iltprocent 21-30%* i denne retningslinje er i forhold til normal anæstesiologisk praksis under kirurgi. Alle iltprocenter over 21% skal anses for at være anvendelse af et lægemiddel, men anvendelsen af 30% ilt er oftest nødvendig under anæstesi grundet de respiratoriske ændringer som følge af anæstesi, lejrning og kirurgi. Desuden giver 30% ilt en vis sikkerhed og stabilitet under anæstesi i forebyggelsen af hypoxæmi og hypoxi.

11. Eksempler på patientcases

Case 1: Anæstesiologi og intensiv medicin

65-årig kvinde indlægges til elektiv hjertekirurgi med indsættelse af mekanisk hjerteklap. Svær aortastenose med klapareal $<1 \text{ cm}^2$ og symptomer i form af nærsynkoper. Hypertrofisk venstre ventrikel med normal pumpefunktion. Velkompenseret og ingen medicinsk behandling. Vitalparametre: blodtryk 110/70 mmHg, puls 70/minut, respirationsfrekvens 12/minut, SpO₂ 97% uden ilt. Vægt 60 kg og højde 170 cm. Røntgen af thorax uden stase.

A. Hvilken iltprocent skal patienten præoxygeneres med i forbindelse med anæstesi indledning?

- Patienten skal præoxygeneres efter afdelingens standard, typisk iltprocent 80-100%.

B. Hvilken iltprocent skal patienten behandles med under operationen?

- Iltprocenten skal være 30% så længe patienten kan opretholde en SpO₂ $>94\%$.

C. Patienten bliver akut hæmodynamisk ustabil efter indledningen, skal iltprocenten øges?

- Øgning i iltprocent skal bero på et lægefagligt skøn og skal øges hvis patienten har behov for et øget ilttilbud.

- Når patienten er blevet stabil, skal iltprocenten reduceres til 30% såfremt dette giver SpO₂ $>94\%$.

D. Patienten skal efter operationen overflyttes til planlagt observation på et intensivt afsnit. Hvordan skal den fortsatte iltbehandling titreres?

- Såfremt patienten er stabil, skal iltbehandlingen målrettes til en SpO₂ 94-98%.

Case 2: Anæstesiologi og intensiv medicin

80-årig kvinde indlægges til sårrevision på underbenet i perifer nerveblokade og sedation. Kendt med KOL, hjertesvigt og diabetes mellitus. BMI er 24 og vitalparametre er normale med SpO₂ på 94%.

A. Skal der gives ilttilskud mens der anlægges perifer nerveblokade?

- Nej, patienten har en normal SpO₂ ved indånding af atmosfærisk luft.

B. Efter sedation med propofol-infusion er opstartet falder SpO₂ til 89%. Skal der gives ilttilskud under operationen?

- Nej, kun hvis patienten ikke kan holde en normal SpO₂, hvilket for denne patient med risiko for hyperkapni er 88-92%.

Case 3: Anæstesiologi og intensiv medicin

75-årig mand møder til indsættelse af cochlear implant på grund af høretab. Ikke kendt med kroniske sygdomme og BMI er normal. SpO₂ før operationen er 93% uden ilttilskud. Efter ukompliceret anæstesiindledning er SpO₂ 92% med en iltprocent på 30%.

A. Skal iltprocenten øges?

- Ja, patienten har ingen kendt risiko for hyperkapni, hvorfor iltprocenten bør øges så SpO₂ er 94-98%.

B. Patienten planlægges ekstuberet på operationsstuen. Kan iltprocenten øges til 80% før vækning af patienten?

- Ja, patienten skal præoxygeneres efter afdelingens standard, hvilket ofte er med en iltprocent på 80% for at reducere risikoen for hypoxæmi i forbindelse med ekstubation.

Case 4: Anæstesiologi og intensiv medicin

38-årig kvinde bedøves til fjernelse af løs hud på abdomen efter stort vægttab. Kendt med lavt stofskifte og BMI har tidligere været 44, men er nu 21,4. Efter ukompliceret anæstesiindledning er den SpO₂ 100% med en iltprocent i indåndingsluften på 59%.

A. Skal iltprocenten ændres?

- Ja, iltprocenten bør reduceres indtil SpO₂ er 94-98%, da patienten med sit nuværende BMI ikke anses for at være i særlig risiko for hyperkapni

Case 5: Urologi

63-årig kvinde indlægges mhp. første gangs TUR-B grundet en blæretumor. Kendt med KOL, aktiv ryger og højt funktionsniveau. Præoperative vitalparametre: puls 84/minut, blodtryk 146/74 mmHg, respirationsfrekvens 17/minut, SpO₂ 94% uden ilttilskud, temperatur 36,8 °C.

Under operationen gives en iltprocent på 30% og SpO₂ er 86%.

A. Skal iltprocenten øges?

- Ja, patienten er risiko patient for at udvikle hyperkapni grundet KOL og den ønsket SpO₂ skal være mellem 88 og 92%.

Operationen er ukompliceret og på opvågningsafsnittet er SpO₂ 96% med et ilttilskud på 1 L/minut og der er normal hæmodynamik.

B. Skal iltprocenten ændres?

Ja, det skal forsøges om patienten kan klare sig uden ilttilskud, da ønskede SpO₂ grundet hyperkapni-risiko er mellem 88 og 92%.

Case 5: Kirurgi

73-årig mand indlægges til planlagt laparoskopisk højresidig hemikolektomi for c. coli ascendens. Kendt med hypertension, diabetes og tidligere myokardieinfarkt. Højt fysisk funktionsniveau. BMI 31. Vitalparametre: fri respiration, SpO₂ 99%, respirationsfrekvens 16/minut, blodtryk 142/68 mmHg, puls 90/minut.

A. Hvilken iltprocent skal patienten behandles med under operationen?

- Iltprocenten skal være 30% så længe patienten kan opretholde en SpO₂ ≥94%.

Efter ukompliceret operation monitoreres patienter intermitterende på sengeafdelingen de efterfølgende 3 døgn. Der er fri respiration og hæmodynamik. SpO₂ svinger mellem 94 og 96% og respirationsfrekvensen er 18/minut.

B. Er der indikation for ilttilskud?

- Nej, så længe patienten kan opretholde en normal SpO₂ 94-98% er der ikke behov for at give supplerende ilt.

Case 6: Kirurgi

81-årig mand med diagnosticeret c. recti observeres i sengeafdelingen efter ukompliceret laparoskopisk rectumextirpation. Kendt med KOL, alkoholoverforbrug og har præoperativt modtaget neoadjuverende onkologisk behandling. Acceptabelt funktionsniveau og BMI 23. På første postoperative dag er der frie luftveje, SpO₂ 91% med 1 L nasalt ilttilskud og normal hæmodynamik.

A. Skal ilttilskuddet øges?

- Nej, så længe patienten kan opretholde en normal SpO₂ 88-92% er der ikke behov for at give højere iltprocent.

Den 4. postoperative dag aspirerer patienten ventrikelindhold til lungerne i forbindelse med opkastning og bliver akut respiratorisk påvirket. Der anlægges ventrikelsonde. Gives 15 L/min. ilt på maske og arteriepunktur viser CO₂ ophobning, hvorefter der skrues ned for ilten til 12 L/min. Patienten har nu igen frie luftveje, SpO₂ 83%, respirationsfrekvens 31/minut, blodtryk 123/67 mmHg, puls 105/minut og temperatur 38,0 °C. CT-thorax viser aspirationspneumoni.

B. Skal der gives mere ilt?

- Ja, patienten har nu en akut sygdom, hvortil NKR iltbehandling til den akut syge voksne patient gælder. Her er anbefalingen at man bør overveje restriktiv og målrettet iltbehandling til den akut syge voksne patient med nedsat iltmætning. I dette tilfælde skal ilttilskuddet således øges til SpO₂ når 88-92%. Det kan blive nødvendigt med intensivt tilsyn og behandling for at opnå dette oxygeneringsmål.

12. Implementering

Der anvendes følgende implementeringsindsats: NKR offentliggøres af Sundhedsstyrelsen og der planlægges efterfølgende en publikation af hovedbudskaberne som statusartikel i Ugeskrift for Læger, begge med tilhørende pressemeddelelser mv. Regioner og hospitaler involveres i implementeringen, og de vil således blive anbefalet at implementere NKR i deres lokale instrukser, forløbsbeskrivelser og vejledninger. De faglige videnskabelige selskaber vil blive opfordret til at omtale NKR i nyhedsbreve, hjemmesider mv. (primært DASAIM og FSAIO).

13. Monitorering

Følgende proces- og effektindikatorer kan anvendes i monitorering af denne NKR:

- andel af voksne elektive patienter, hvor mediane intraoperative iltprocent i indåndingsluften er <40%.
- andel af voksne elektive patienter, hvor postoperative iltbehandling og SpO₂ dokumenteres.
- andel af voksne elektive patienter, hvor postoperativ iltbehandling gives restriktivt.

Som datakilde anvendes anæsthesiskema, opvågningskema og intensiv observationsjournal i den elektroniske journal.

14. Opdatering og videre forskning

Opdatering

Retningslinjen bør som udgangspunkt opdateres hvert 3. år efter udgivelsen, med mindre ny evidens eller teknologi på området forinden tilsiger andet. Da søgningerne på udgivelsestidspunktet er foretaget 18 måneder tidligere, og retningslinjen for nuværende ikke præsenterer anbefalinger for PICO 2 og 3, så vil første opdatering foretages indenfor 2 år.

Videre forskning

Effekttestimaterne for evidens i denne NKR er af enten lav eller meget lav kvalitet primært på grund af en overordnet høj eller usikker risiko for bias samt meget brede sikkerhedsintervaller i estimatet (lav statistisk styrke). Desuden kunne en række af de prædefinerede subgruppeanalyser samt hele PICO 2 og 3 ikke gennemføres på grund af manglende evidens. Der er således en række anbefalinger til videre forskning i form af randomiserede kliniske forsøg med lav risiko for bias:

- Der mangler generelt evidens og statistisk styrke til at belyse fordele og ulemper ved iltbehandling under elektive kirurgiske operationer. Særligt i en bredere kontekst end mavetarmkirurgi og kejsersnit, hvor langt hovedparten af forsøgene til dato er udført.
- Der mangler evidens om specifikke alvorlige komplikationer som reflekterer iltbehandlingens effekt på kroppens vigtigste organer: apopleksi; pneumoni og akut respirationsinsufficiens; myokardieinfarkt; akut nyreinsufficiens. Der er resultater fra et dansk multicenterforsøg på vej omhandlende myokardiepåvirkning (VIXIE)²⁹.
- Der mangler evidens for mere specifikke indstillinger for iltbehandling: høj (80%) vs. moderat høj (40-60%) vs. normal iltprocent (21-30%).

Der mangler evidens for, om effekt og bivirkninger af iltbehandling adskiller sig i de forskellige faser af et elektivt kirurgisk forløb:

- Denne NKR har ikke medtaget specifikke korte perioder, hvor der kan være særlig indikation for en høj iltprocent. For eksempel vil en iltprocent på 100% før indledning af anæstesi og 80% før afslutning af anæstesi udgøre en selvstændig indikation for at sikre tilstrækkelig lang apnøtid (sikkerhedsperiode hvis luftvejshåndtering skulle blive vanskelig). Desuden er perioder som fx transport mellem afsnit ikke medtaget i denne NKR. For disse korte perioder må henvises til andre anbefalinger.

15. Fokuserede spørgsmål

PICO 1

Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Hvis ilt anvendes i højere koncentrationer end atmosfærisk ilt 21% anses det for at være et lægemiddel og medicinsk ilt er derfor det hyppigst anvendte lægemiddel på hospitaler. Behandling med supplerende ilttilskud i indåndingsluften anvendes under alle kirurgiske operationer. Dette er vigtigt for at behandle eller forebygge fald i blodets iltmætning (hypoxæmi), men enkelte kliniske forsøg har også tydet på en forebyggende effekt mod sårinfektioner ved anvendelse af høje iltkoncentrationer (80%)^{3;4}. De fleste kliniske forsøg har dog ikke fundet forskel i forebyggelse af sårinfektioner. Høje iltkoncentrationer kan endvidere medføre en række skadevirkninger på lunger og andre organer samt mulig overdødelighed, hvorfor internationale anbefalinger fra World Health Organisation (WHO) og amerikanske Center for Disease Control and prevention (CDC) er meget omdiskuterede^{27;30}.

Der udføres omkring 600.000 operationer årligt med indlæggelse på danske hospitaler og omkring 80% af disse operationer er elektive. Alle disse patienter vil blive behandlet med ilt under anæstesi og de fleste også i det efterfølgende opvågningsforløb. Medicinsk ilt er ganske vist meget billigt at anvende, men der er kommet globalt sundhedspolitisk fokus på iltbehandling. Corona-pandemien har vist at alle lægemidler kan blive en mangelvare i store dele af verden og derfor skal ilt anvendes fornuftigt under hensyntagen til potentielle fordele og potentielle bivirkninger – svarende til den måde vi anvender alle andre lægemidler.

WHO og CDC har givet kontroversielle anbefalinger om at anvende 80% ilt under alle operationer med anvendelse af endotrakeal intubation²⁷, men førende forskningsgrupper argumenterer modsat (dvs. for anvendelse af 30-35% ilt) pga. skadevirkninger og statistisk usikkerhed om fordelene ved 80% ilt²⁸. En nylig publiceret NKR om iltbehandling til akutte patienter konkluderer, at iltbehandling ikke bør anvendes rutinemæssigt til akut syge voksne med normal iltmætning i blodet¹. Diskussionen er ikke blot akademisk – betydningen af selv små forskelle i effekt på sårinfektioner, dødelighed eller alvorlige komplikationer vil have stor sundhedsøkonomisk betydning. Den store uenighed i retningslinjer har medført at der globalt – og også internt i Danmark – er en meget stor varians i iltbehandling under elektive operationer. Noget anæstesipersonale – eller afdelinger – anvender rutinemæssigt 80%. Nogle anvender derimod den lavest mulige iltprocent, som resulterer i normalt iltindhold i blodet, mens andre igen rutinemæssigt anvender 50% ilt for dermed at balancere mulige fordele og ulemper. Sidstnævnte mulighed er dog slet ikke undersøgt i randomiserede forsøg. Sammenholdt med praksis for flere årtier siden er der i de senere år sket et skred i form af overbehandling med ilt. Dette er dels båret af ønsket om 'jo mere, jo bedre' og dels båret af udbredelsen af pulsoximetre, som let kan måle iltprocent i blodet og derved give visuel mulighed for sundhedspersonale at øge iltbehandlingen til 100% i iltmætning (fremfor fx 96% som også et en normal værdi) hvilket resulterer i liberal iltbehandling. Omvendt vil en mere restriktiv anvendelse af ilt kunne medvirke til at personalet opdager en evt. forværring i lungernes funktion og gasudveksling tidligere.

Iltbehandling gives til elektive patienter gennem store dele af patientforløbet: på operationsgangen (anæstesilæge og -sygeplejerske), i opvågningen (opvågnings- og sygeplejerske) og på sengeafdelingen (sygeplejerske) dvs. af mindst 4 forskellige ansatte med forskellig faglig baggrund. Det giver mange sektorovergange, men også mange interesser, som skal spille sammen. Der kan også være et kirurgisk ønske om at øge iltkoncentrationen til visse procedurer, hvor der ønskes højest mulig tilførsel af ilt til operationsområdet (fx neurokirurgi og ved gastrointestinale anastomoser). Øget iltindhold i blodet kan imidlertid være karkontraherende i sig selv, så der er ikke sikre fordele som opnås med øget ilttilførsel^{6;31}.

Population (population)

Voksne elektive operationspatienter. Ved elektiv forstås et indgreb, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart. Populationen kan have alle typer af sygdomssværhedsgrad.

Intervention

80% ilt i indåndingsluften (defineret som protokolleret anvendelse af 60% -100% ilt) givet i hele eller størstedelen af operationen. Der inkluderes også forsøg hvor interventionen kan have fortsat i timerne efter operationen.

Comparison (sammenligning)

Interventionen sammenlignes med 30% ilt i indåndingsluften, defineret som protokolleret anvendelse af 21% - 40% ilt givet i hele eller størstedelen af operationen.

Outcome (effekt mål)

Effektmål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Mortalitet (primært effektmål)	30 dage postoperativt	Kritisk
Alvorlige bivirkninger	30 dage postoperativt	Kritisk
Sårinfektion	30 dage postoperativt	Vigtig
Pneumoni	30 dage postoperativt	Vigtig
Akut respirationsinsufficiens	30 dage postoperativt	Vigtig
Myokardieinfarkt	30 dage postoperativt	Vigtig
Apopleksi	30 dage postoperativt	Vigtig
Akut nyreinsufficiens	30 dage postoperativt	Vigtig

Ved alvorlige bivirkninger forstås ét effektmål, 'any serious adverse event' (SAE) = frekvensen af patienter med en eller flere alvorlige bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger defineres i henhold til International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use—Good Clinical Practice (ICH-GCP)³² enhver 'serious adverse event', som er en u hensigtsmæssig medicinsk hændelse, som resulterer i døden, var livstruende, krævede genindlæggelse eller forlængelse af indlæggelsen, resulterede i varig eller alvorligt handicap. Hvis de inkluderede forsøg ikke anvender ICH-GCP-definitionen, så vil vi anvende data opgjort med vendingen 'serious adverse event', og alternativt til dette anvende data fra det endepunkt med højest frekvens, såfremt det åbenlyst opfylder ICH-GCP definitionen af en alvorlig bivirkning.

Subgruppeanalyser

Følgende subgruppeanalyser er planlagt for at bestemme om fordele og ulemper ved iltbehandlingen er influeret af subgrupperne nedenfor:

- Type af anæstesi (generel vs. spinal/epidural vs. perifer nerveblokada vs. lokal).
- Type af kirurgisk indgreb (hjerte- vs. neuro- vs. abdominal/urologisk/gynækologisk- vs. ortopædkirurgisk vs. karkirurgi vs. kejsersnit vs. øvrig kirurgi). Hjertekirurgi defineres som operation på hjertet eller dets nære kar med anvendelse af hjertelungemaskine.
- Metode at give interventionen ('invasiv' (endotrakeal og larynxmaske) vs. 'non-invasiv' (nasal, maske, reservoir).

PICO 2

Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en moderat høj iltprocent (40-60%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Den kliniske anvendelse af iltbehandling er varieret i Danmark og det er arbejdsgruppens indtryk at moderat høje iltprocenter anvendes i en række anæstesier, hvis det ønskes at holde SpO₂ høj (99-100%) samtidig med at frygtede skadevirkninger med meget høj iltprocent udgås. Derfor finder arbejdsgruppen det nødvendigt og vigtigt at belyse denne interventions effekt sammenlignet med en normal iltprocent.

Population (population)

Voksne elektive operationspatienter. Ved elektiv forstås et indgreb, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart. Populationen kan have alle typer af sygdomssværhedsgrad.

Intervention

Moderat høj iltprocent: Protokolleret anvendelse af 40-60% ilt i indåndingsluften givet i hele eller størstedelen af operationen. Der inkluderes også forsøg hvor interventionen kan have fortsat i timerne efter operationen.

Comparison (sammenligning)

Normal iltprocent i indåndingsluften, defineret som protokolleret anvendelse af 21-40% ilt givet i hele eller størstedelen af operationen.

Outcome (effektmål)

Effektmål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Mortalitet (primært effektmål)	30 dage postoperativt	Kritisk

Alvorlige bivirkninger	30 dage postoperativt	Kritisk
Sårinfektion	30 dage postoperativt	Vigtig
Pneumoni	30 dage postoperativt	Vigtig
Akut respirationsinsufficiens	30 dage postoperativt	Vigtig
Myokardieinfarkt	30 dage postoperativt	Vigtig
Apopleksi	30 dage postoperativt	Vigtig
Akut nyreinsufficiens	30 dage postoperativt	Vigtig

Ved alvorlige bivirkninger forstås ét effektmål, 'any serious adverse event' (SAE) = frekvensen af patienter med en eller flere alvorlige bivirkninger.

Subgruppeanalyser

- Type af anæstesi (generel vs. spinal/epidural vs. perifer nerveblokade vs. lokal).
- Type af kirurgisk indgreb (hjerte- vs. neuro- vs. abdominal/urologisk/gynækologisk- vs. ortopædkirurgisk vs. karkirurgi vs. kejsersnit vs. øvrig kirurgi). Hjertekirurgi defineres som operation på hjertet eller dets nære kar med anvendelse af hjertelungemaskine.
- Metode at give interventionen ('invasiv' (endotrakeal og larynxmaske) vs. 'non-invasiv' (nasal, maske, reservoir).

PICO 3

Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med en moderat høj iltprocent (40-60%)?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Den kliniske anvendelse af iltbehandling er varieret i Danmark og det er arbejdsgruppens indtryk at moderat høje iltprocenter anvendes i en række anæstesier, hvis det ønskes at holde SpO₂ høj (99-100%) samtidig med at frygtede skadevirkninger med meget høj iltprocent udgås. Skulle det vise sig at en høj eller en moderat høj iltbehandling viser sig gavnlige overfor normal iltprocent (21-40%), så finder arbejdsgruppen det relevant og vigtigt at belyse disse to interventions effekt direkte overfor hinanden: således at evidensgrundlaget for en høj iltprocent (80%) sammenlignes med en moderat høj iltprocent (40-60%).

Population (population)

Voksne elektive operationspatienter. Ved elektiv forstås et indgreb, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart. Populationen kan have alle typer af sygdomssværhedsgrad.

Intervention

Høj iltprocent: 80% ilt i indåndingsluften (defineret som protokollert anvendelse af 80% -100% ilt) givet i hele eller størstedelen af operationen. Der inkluderes også forsøg hvor interventionen kan have fortsat i timerne efter operationen.

Comparison (sammenligning)

Moderat høj iltprocent: Protokollert anvendelse af 40-60% ilt i indåndingsluften givet i hele eller størstedelen af operationen. Der inkluderes også forsøg hvor interventionen kan have fortsat i timerne efter operationen.

Outcome (effektmål)

Effektmål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Mortalitet (primært effektmål)	30 dage postoperativt	Kritisk
Alvorlige bivirkninger	30 dage postoperativt	Kritisk
Sårinfektion	30 dage postoperativt	Vigtig
Pneumoni	30 dage postoperativt	Vigtig
Akut respirationsinsufficiens	30 dage postoperativt	Vigtig
Myokardieinfarkt	30 dage postoperativt	Vigtig
Apopleksi	30 dage postoperativt	Vigtig
Akut nyreinsufficiens	30 dage postoperativt	Vigtig

Ved alvorlige bivirkninger forstås ét effektmål, 'any serious adverse event' (SAE) = frekvensen af patienter med en eller flere alvorlige bivirkninger.

Subgruppeanalyser

- Type af anæstesi (generel vs. spinal/epidural vs. perifer nervebloade vs. lokal).
- Type af kirurgisk indgreb (hjerne- vs. neuro- vs. abdominal/urologisk/gynækologisk- vs. ortopædkirurgisk vs. karkirurgi vs. kejsersnit vs. øvrig kirurgi). Hjerterkirurgi defineres som operation på hjertet eller dets nære kar med anvendelse af hjertelungemaskine.
- Metode at give interventionen ('invasiv' (endotrakeal og larynxmaske) vs. 'non-invasiv' (nasal, maske, reservoir).

PICO 4

Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes liberal iltbehandling eller en restriktiv og individuelt målrettet iltbehandling under indlæggelse på opvågningsafsnit eller intensiv afdeling?

Baggrund for valg af spørgsmål:

I perioden efter elektive operationer vil patienter vanligvis opholde sig i kortere eller længere tid på opvågningsafdelinger – eller eventuelt intensive afsnit – før de overføres til sengeafdelinger. Iltbehandling i opvågningsafdelinger og på intensiv afdeling har traditionelt været anset for obligatorisk og en sikkerhed, hvis der skulle tilståde forværring af hjerte- eller lungefunktion. I nogle tilfælde har der været valgt en liberal iltbehandling for at opnå en gavnlig virkning ved tilførsel af en større mængde ilt til vigtige organer. Der er imidlertid ikke nogen entydig national eller international rekommandation.

En liberal iltbehandling kan defineres som værende et ilttilskud som sikrer at SpO₂ er 99-100%. Dette kan let resultere i høje koncentrationer af ilt i blodet (hyperoxæmi), som kan være forbundet med bivirkninger.

En restriktiv og målrettet iltbehandling stiler mod at justere et eventuelt behov for ilttilskud til den SpO₂ som anses for normal for den enkelte patient. Dette er i hvile 94-98% medmindre patienten har risiko for hyperkapni (KOL eller BMI ≥40), hvor ilttilskud justeres så SpO₂ i dette tilfælde er 88-92%. Hvis en patient kan præstere en højere SpO₂ uden ilttilskud tillades dette uanset.

Population (population)

Voksne elektive operationspatienter. Ved elektiv forstås et indgreb, som har været planlagt mindst 24 timer før operationsstart. Populationen kan have alle typer af sygdomssværhedsgrad.

Intervention

Liberal behandling, defineret som enten 60-100% ilt i indåndingsluften eller et ilttilskud målrettet en iltmætning på SpO₂ ≥ 99% givet i hele eller dele af indlæggelsesforløbet på perioperative afsnit eller intensiv efter en elektiv operation. Der inkluderes også forsøg hvor interventionen kan være startet under selve operationen eller på opvågningsafsnit.

Comparison (sammenligning)

Restriktiv iltbehandling, defineret som enten 21-40% ilt i indåndingsluften eller en individuelt målrettet iltbehandling defineret som SpO₂ 94-98% givet i hele eller dele af indlæggelsesforløbet på perioperative afsnit eller intensiv afdeling efter en elektiv operation. Der inkluderes også forsøg hvor interventionen kan være startet under selve operationen eller på opvågningsafsnit.

Outcome (effektmål)

Effektmål	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Mortalitet (primært effektmål)	30 dage postoperativt	Kritisk
Alvorlige bivirkninger	30 dage postoperativt	Kritisk
Sårinfektion	30 dage postoperativt	Vigtig
Pneumoni	30 dage postoperativt	Vigtig
Akut respirationsinsufficiens	30 dage postoperativt	Vigtig
Myokardieinfarkt	30 dage postoperativt	Vigtig
Apopleksi	30 dage postoperativt	Vigtig
Akut nyreinsufficiens	30 dage postoperativt	Vigtig

Ved alvorlige bivirkninger forstås ét effektmål, 'any serious adverse event' (SAE) = frekvensen af patienter med en eller flere alvorlige bivirkninger.

Subgruppeanalyser

Følgende subgruppeanalyser er planlagt for at bestemme om fordele og ulemper ved iltbehandlingen er influeret af subgrupperne nedenfor:

- Type af anæstesi (generel vs. spinal/epidural vs. perifer nerveblokade vs. lokal).
- Type af kirurgisk indgreb (hjerter- vs. neuro- vs. abdominal/urologisk/gynækologisk- vs. ortopædkirurgisk vs. karkirurgi vs. kejsersnit vs. øvrig kirurgi). Hjertekirurgi defineres som operation på hjertet eller dets nære kar med anvendelse af hjertelungemaskine.

Metode at give interventionen ('invasiv' (endotrakeal og larynxmaske) vs. 'non-invasiv' (nasal, maske, reservoir).

16. Arbejdsgruppen og peer review

Arbejdsgruppe

- Christian S. Meyhoff (formand og fagkonsulent), Anæstesiaafdelingen, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.
- Marija Barbateskovic (metodekonsulent), Copenhagen Trial Unit, Region Hovedstaden, Rigshospitalet.
- Janne Vendt (informationsspecialist), Cochrane Anaesthesia + Cochrane Emergency and Critical Care Group, Herlev Hospital.
- Bodil Steen Rasmussen, udpeget af DASAİM, Anæstesi og Intensiv afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Pia Lolita Skou, udpeget af Fagligt Selskab for Anæstesi-, Intensiv- og Opvågnings-sygeplejersker (FSAİO), Odense Universitetshospital.
- Andreas Thamsborg, udpeget af Dansk Urologi Selskab, Urologisk afdeling, Herlev-Gentofte Hospital.
- Helle Lund, udpeget af Dansk Kirurgisk Selskab, Kirurgisk afdeling, Nordsjællands Hospital.

Sundhedsstyrelsen

Henning Keinke Andersen, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen har sikret at denne PuljeNKR følger de metoder der anvendes i Sundhedsstyrelsen og er en forudsætning for udmøntning af midlerne.

Fagfællebedømmelse og høring

To eksterne fagfæller (Jørn Wetterslev, speciallæge i anæstesiologi, privat og Ann M. Møller, professor i anæstesiologi, Anæstesiologisk afd., Herlev Hospital) har gennemgået og bedømt det videnskabelige niveau kritisk.

Den nationale kliniske retningslinje har forud for udgivelsen været sendt i offentlig høring til nedenstående:

- Sundhedsstyrelsen
- Danske Regioner
- Danske Patienter
- DASAİM
- FSAİO
- Dansk Kirurgisk Selskab
- Dansk Ortopædkirurgisk Selskab
- Dansk Rygkirurgisk Selskab
- Dansk Selskab for Artroskopisk Kirurgi og Sportstraumatologi
- Dansk Selskab for Hofte- og Knæalloplastik kirurgi
- Dansk Selskab for Håndkirurgi
- Dansk Selskab for Skulder- og Albuekirurgi
- Dansk Brystkirurgisk Selskab
- Dansk Børneortopædisk Selskab
- Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik
- Dansk Selskab for Karkirurgi
- Dansk Selskab for Plastikkirurgi
- Dansk Selskab for Thoraxkirurgi
- Dansk Selskab for Neurokirurgi
- Dansk Hoved- og Halskirurgisk Selskab
- Dansk Laryngologisk Selskab
- Dansk Otokirurgisk Selskab
- Dansk Rhinologisk Selskab
- Dansk Mikrokirurgisk Selskab
- Dansk Urologi Selskab
- Dansk Pædiatrisk Selskab

Habilitetsforhold

Der er ikke interessekonflikter hos arbejdsgruppens medlemmer som vurderes at påvirke deres habilitet ved udarbejdelsen af denne retningslinje. Der er udelukkende akademiske interessekonflikter, idet enkelte af arbejdsgruppemedlemmerne samt fagkonsulenten deltager i flere offentlige kliniske forsøg omkring iltbehandling samt tidligere publiceret om iltbehandling, herunder systematiske reviews og NKR om iltbehandling til voksne akutte patienter.

17. Søgebeskrivelse

Der er foretaget en bred systematisk søgning efter primær litteratur (klinisk randomiserede forsøg) dækkende for PICO 1-4.

Der er søgt fra databasernes tidligste publikationsår til og med oktober 2020. Søgningen har ikke været begrænset i forhold til sprog.

Søgningen er foretaget ved søgespecialist Janne Vendt i samarbejde med fagkonsulent Christian Meyhoff og metodekonsulent Marija Barbateskovic.

Litteratursøgning til denne NKR er foretaget i databaserne:

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Library
- Cinahl
- Web of Science

Søgedokumentationen med søgestrategier for de enkelte databaser kan ligesom Flowchart for PICO 1-4 ses herunder:

Søgeprotokol for Nationale Kliniske Retningslinje – Iltbehandling til den elektive kirurgiske patient

Fagkonsulent	Christian Meyhoff
Metodekonsulent	Marija Barbateskovic
Søgespecialist	Janne Vendt
Søgning sidst opdateret	1. oktober 2020

Fokuserede spørgsmål	<p>PICO 1: Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt?</p> <p>PICO 2: Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en moderat høj iltprocent (40-60%) under anæstesi sammenlignet med 30% ilt?</p> <p>PICO 3: Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes iltbehandling med en høj iltprocent (80%) under anæstesi sammenlignet med en moderat høj iltprocent (40-60%)?</p> <p>PICO 3: Bør voksne elektive kirurgiske patienter tilbydes liberal iltbehandling eller en restriktiv og individuelt målrettet iltbehandling under indlæggelse på opvågningsafsnit eller intensiv afdeling?</p>
Søgetermer	Se søgetermer nedenfor
Inklusions- og eksklusionskriterier	<p>Sprog: Ingen begrænsning i søgestrategi</p> <p>År: Alle år</p> <p>Population: Ingen automatisk begrænsning, dog er der i form af specifikke søgelinjer ekskluderet børn.</p> <p>Publikationstyper: Der er ikke anvendt automatisk begrænsning, men der er anvendt specifikke søgelinjer til begrænsning til forsøg (MEDLINE, Embase, Cinahl samt databaserne søgt via web of science), mens der i Cochrane Library kun er søgt efter</p>

forsøg.

Informationskilder

Database	Interface	Dato for søgning
MEDLINE(R)	OVID	1. oktober 2020
Embase	OVID	1. oktober 2020
Central	Cochrane Library	1. oktober 2020
Cinahl	Ebsco	1. oktober 2020
Science Citation Index-Expanded, Conference Proceedings Citation Index-Science, Emerging Sources Citation Index	Web of science	1. oktober 2020

Note

- Der er foretaget en bred søgning dækkende for PICO 1, PICO 2, PICO 3 og PICO 4. Denne strategi er valgt fordi beskrivelse af anvendt intervention (specifik iltfraktion) ofte kun er beskrevet tilstrækkeligt i metodeafsnittet af en fuldtekstartikel, og det er derfor vanskeligt at søge specifikt efter forsøg til de enkelte PICO.
- Søgetermer er tilpasset de enkelte databaser.
- De fundne referencer er overført til Covidence (referenceværktøj). Alle referencer er screenet i Covidence.
- Søgestrategi for hver enkelt database er præsenteret nedenfor.

Søgestrategi

Database: MEDLINE(R) ALL via OVID

#	Søgning	Resultat
1	Oxygen-Inhalation-Therapy/ or Oxygen/ad, sd, th	20066
2	((((inspir* or fraction* or supplement* or supply* or supplie* or concentrat* or inhal* or therap* or admin* or treat*) adj3 oxygen*) or oxygenat* or fio2).ti,ab,kf.	125954
3	1 or 2	136011
4	(surg* or operat* or perioperat* or peroperat* or intraoperat* or postoperat* or postsurg*).ti,ab,kf.	2961613
5	exp Surgical Procedures, Operative/ or exp Specialties, Surgical/ or perioperative care/ or intraoperative care/ or perioperative period/ or exp intraoperative period/ or surgery.fs. or exp Postoperative Period/ or Postoperative Care/	3891936
6	4 or 5	5207807
7	3 and 6	37480
8	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (animals not (humans and animals)).sh.	4224459
9	7 and 8	8067
10	limit 9 to "all adult (19 plus years)"	4415
11	((child* or infant* or p?ediatric*) not (adult* or aged or old age or elder* or geriatric* or old* patient*)).mp.	1891888
12	9 not 11	6683
13	10 or 12	6683

Database: Embase via OVID

#	Søgning	Resultat
1	oxygen therapy/ or oxygenation/	59090
2	((((inspir* or fraction* or supplement* or supply* or supplie* or concentrat* or inhal* or therap* or admin* or treat*) adj3 oxygen*) or oxygenat* or fio2).ti,ab,kw.	166038
3	1 or 2	191516
4	exp surgery/ or surgery.fs. or perioperative period/ or exp intraoperative period/ or exp postoperative period/	5265157
5	(surg* or operat* or perioperat* or peroperat* or intraoperat* or postoperat* or postsurg*).ti,ab,kw.	3746876

6	4 or 5	6469123
7	3 and 6	56376
8	((crossover procedure or double blind procedure or single blind procedure).sh. or (crossover* or cross over*).ti,ab. or placebo*.ti,ab,sh. or (doubl* adj blind*).ti,ab. or (controlled adj3 (study or design or trial)).ti,ab. or allocat*.ti,ab. or trial*.ti,ab. or randomized controlled trial.sh. or random*.ti,ab.) not ((exp animal/ or animal.hw. or nonhuman/) not (exp human/ or human cell/ or (human or humans).ti.))	2512131
9	7 and 8	7489
10	limit 9 to (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>)	3603
11	((child* or infant* or p?ediatric*) not (adult* or aged or old age or elder* or geriatric* or old* patient*)),mp.	1974937
12	9 not 11	6782
13	10 or 12	6782

Central via Cochrane Library

#	Søgning	Resultat
1	MeSH descriptor: [Oxygen Inhalation Therapy] this term only	1157
2	MeSH descriptor: [Oxygen] this term only and with qualifier(s): [administration & dosage - AD, supply & distribution - SD, therapeutic use - TU]	869
3	((((inspir* or fraction* or supplement* or supply* or supplie* or concentrat* or inhal* or therap* or admin* or treat*) near/3 oxygen*) or oxygenat* or fio2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17964
4	#1 or #2 or #3	17965
5	MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] explode all trees	117796
6	MeSH descriptor: [Specialties, Surgical] explode all trees	1838
7	MeSH descriptor: [Perioperative Care] explode all trees	12204
8	MeSH descriptor: [Intraoperative Care] explode all trees	1581
9	MeSH descriptor: [Perioperative Period] explode all trees	8554
10	MeSH descriptor: [Intraoperative Period] explode all trees	2577
11	MeSH descriptor: [Postoperative Care] explode all trees	4479
12	MeSH descriptor: [Postoperative Period] explode all trees	5872
13	(surg* or operat* or perioperat* or peroperat* or intraoperat* or postoperat* or postsurg* or C-section* or (cesarean next section*) or (caesarean next section*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	299080
14	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	332288
15	#4 and #14	6363
16	(child* or infant* or pediatric* or paediatric*) not (adult* or aged or (old next age) or elder* or geriatric* or (old* next patient*))	126097
17	#15 not #16 in Trials	5577

Cinahl via Ebsco

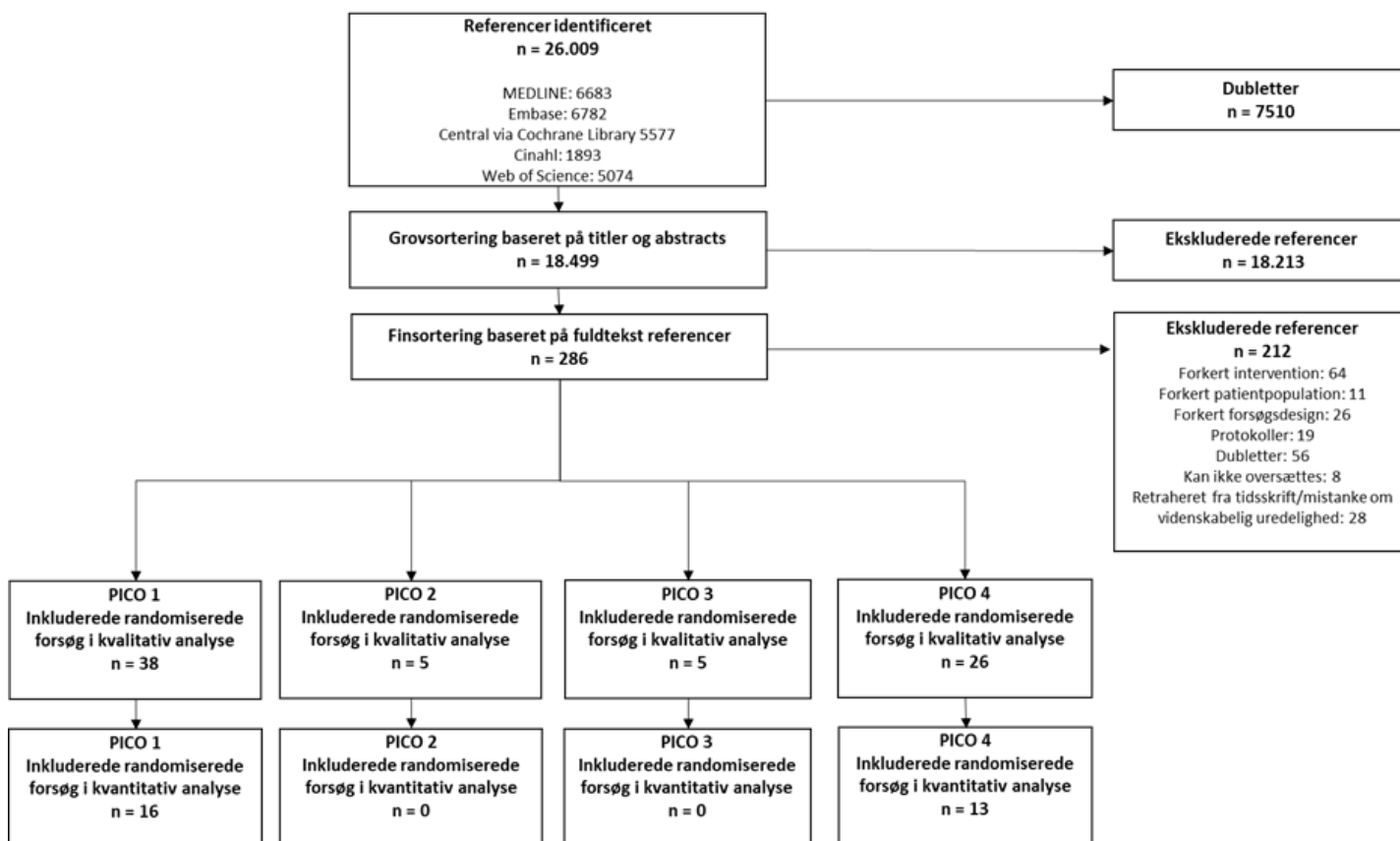
#	Søgning	Resultat
1	(MH "Oxygen Therapy")	5984
2	TX (((inspir* or fraction* or supplement* or supply* or supplie* or concentrat* or inhal* or therap* or treat* or admin*) N3 oxygen*) or oxygenat* or fio2)	31766
3	S1 OR S2	31766
4	(MH "Surgery, Operative+")	656401
5	(MH "Perioperative Care+")	55774
6	(MH "Intraoperative Period")	4056
7	(MH "Postoperative Period")	14978
8	TX (surg* or operat* or perioperat* or peroperat* or intraoperat* or postoperat* or postsurg*)	1099765
9	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	1291655
10	S3 AND S9	13173
11	(MH (randomized controlled trials) OR MH (double-blind studies) OR MH (single-blind studies) OR MH (random assignment) OR MH (pretest-posttest design) OR MH (cluster sample) OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR (MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control)) OR MH (placebos) OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH (crossover design)	751635

	OR MH (comparative studies) OR AB (cluster W3 RCT)) NOT ((MH (animals+) OR MH (animal studies) OR TI (animal model*)) NOT MH (human))	
12	S10 AND S11	2339
13	S10 AND S11 Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, Aged, 80 and over	1151
14	TX ((child* or infant* or pediatric* or paediatric*) not (adult* or aged or (old N1 age) or elder* or geriatric* or (old* N1 patient*)))	839950
15	S12 not S14	1893
16	S13 OR S15	1893

Science Citation Index-Expanded, Conference Proceedings Citation Index-Science, Emerging Sources Citation Index – via Web of Science

#	Søgning	Resultat
1	TS=(((inspir* or fraction* or supplement* or supply* or supplie* or concentrat* or inhal* or therap* or treat* or admin*) NEAR/3 oxygen*) OR hyperoxia OR oxygenat* OR fio2)	199820
2	TS=(surg* or operat* or perioperat* or peroperat* or intraoperat* or postoperat* or postsurg*)	4400333
3	TS=((controlled OR clinical OR comparative) NEAR/3 (trial* or stud*)) OR TS=(trial) OR TS=random* OR TS=placebo* OR TS=((single or double or triple or treble) NEAR/3 (mask* or blind*)) OR TS=(crossover OR cross-over) OR TS=(multicenter or multi-center) or TI=(groups)	4032737
4	#1 and #2 and #3	5472
5	TS=((child* or infant* or pediatric* or paediatric*) not (adult* or aged or "old age" or elder* or geriatric* or "old* patient*"))	1182488
6	#4 not #5	5074

Flowchart for PICO 1-4 ses her:



18. Metode

Arbejdsgruppen enedes om fire PICO i juni 2020, hvorefter søgeprotokol blev færdiggjort. Litteratursøgning blev gennemført oktober 2020 hvorefter resultatet af litteratursøgningen blev importeret til Covidence (Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia, www.covidence.org), hvor screening og udvælgelse af litteratur blev foretaget. I alt 18.499 titler/abstracts blev screenet samt 286 fuldttekst artikler. Af disse blev 38 forsøg vurderet inkluderbare til denne NKR og der var data som kunne ekstraheres og biasvurderes i 16 forsøg blandt disse. Dataekstraktion blev foretaget i Excel, meta-analyser foretaget i RevMan (Review Manager 5, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark, <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>) og evidensprofiler i GradePro (GRADEpro Guideline Development Tool, McMaster University and Evidence Prime, Canada, www.gradepr.org).

Screening af titler/abstract og fuldttekst, dataekstraktion og risiko for bias vurdering af de inkluderede forsøg blev foretaget uafhængigt af hinanden af Christian S. Meyhoff og Marija Barbateskovic. Uenighed omkring inklusion af potentielle forsøg samt ekstraherede data og risiko for bias vurdering blev løst igennem diskussion. Metaanalyser og evidensprofilerne blev udarbejdet af Marija Barbateskovic.

Meta-analyse

Effektestimater er rapporteret som relativ risiko med 95% konfidensinterval. Metaanalyser er foretaget med både fixed effect model og random effects model – vi har rapporteret det mest konservative resultat (effektestimater tættest på ingen forskel)^{33;34}.

Vurdering af evidens

Vi har anvendt Grading Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations 2013. www.guidelinedevelopment.org/handbook) til at vurdere evidencen, hvilket består af vurdering af 1) risiko for bias, 2) inkonsistente resultater, 3) manglende overførbare, 4) upræcist effektestimater, 5) publikationsbias.

Cochranes risk of bias værktøj³⁵ er brugt til at vurdere risiko for bias (systematiske fejl). Forsøg blev vurderet til samlet set lav risiko for bias, hvis alle fem domæner havde lav risiko for bias, mens forsøg blev vurderet til samlet set høj risiko for bias, når et eller flere domæner blev bedømt til at være uklar risiko for bias eller høj risiko for bias.

Til vurdering af upræcist effektestimater har vi beregnet nødvendig informationsstørrelse ved brug af Trial Sequential Analysis (TSA) (TSA – Trial Sequential Analysis Computer Program, Copenhagen Trial Unit, Copenhagen, Denmark, www.ctu.dk/tsa)^{36;37}. TSA bruges til at kontrollere risikoen for tilfældige fejl og til at teste, om metaanalysen har nået det nødvendige antal randomiserede patienter til at afvise eller acceptere de forudbestemte interventionseffekter. TSA-justeret konfidensinterval er ikke rapporteret når den akkumulerede informationsstørrelse udgør mindre end 5% af den nødvendige informationsstørrelse. Nødvendig informationsstørrelse er beregnet med alfa på 5%, beta på 10%, relativ risikoreduktion på 20%, antal hændelser i kontrolgruppen samt diversitet (statistisk heterogenitet) på 0% i henhold til GRADE anbefaling.

19. Referencer

- (1) Sundhedstyrelsen. *National Klinisk Retningslinje for iltbehandling til den akutte syge voksne patient*. Sundhedsstyrelsen, 2019.
- (2) Myles PS, Leslie K, Chan MT et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007;107:221-231.
- (3) Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:161-167.
- (4) Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2035-2042.
- (5) Staehr-Rye AK, Meyhoff CS, Scheffenbichler FT et al. High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications. *Br J Anaesth* 2017;119:140-149.
- (6) McNulty PH, Robertson BJ, Tulli MA et al. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol* 2007;102:2040-2045.
- (7) Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, Siersma VD, Rasmussen LS. Risk of new or recurrent cancer after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2014;113 Suppl 1:i74-i81.
- (8) Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, Christensen KB, Rasmussen LS. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2012;115:849-854.
- (9) Ganesh KM, Kaur S, Kumar R. Laboratory evaluation of performance of pulse oximeters from six different manufacturers during motion artifacts produced by Fluke 2XL SpO2 simulator. *J Clin Monit Comput* 2021.
- (10) Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial Bias in Pulse Oximetry Measurement. *N Engl J Med* 2020;383:2477-2478.
- (11) Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN et al. Effect of High Perioperative Oxygen Fraction on Surgical Site Infection and Pulmonary Complications After Abdominal Surgery: The PROXI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2009;302:1543-1550.
- (12) Kurz A, Kopyeva T, Suliman I et al. Supplemental oxygen and surgical-site infections: an alternating intervention controlled trial. *Br J Anaesth* 2018;120:117-126.
- (13) Chiang N, Rodda OA, Sleigh J, Vasudevan T. Perioperative warming, oxygen, and Ilomedin on oxygenation and healing in infrainguinal bypass surgery. *J Surg Res* 2017;220:197-205.
- (14) Ferrando C, Aldecoa C, Unzueta C et al. Effects of oxygen on post-surgical infections during an individualised perioperative open-lung ventilatory strategy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2020;124:110-120.
- (15) Golfam F, Golfam P, Golfam B, Mortaz SSS, Pahlevani P. Effects of supplemental oxygen for prevention of wound infection after breast surgery. *International Journal of Infectious Diseases* 2011;15:S55.
- (16) Kurz A, Fleischmann E, Sessler DI, Buggy DJ, Apfel C, Akca O. Effects of supplemental oxygen and dexamethasone on surgical site infection: a factorial randomized trial. *Br J Anaesth* 2015;115:434-443.
- (17) Li XF, Jiang D, Jiang YL et al. Comparison of low and high inspiratory oxygen fraction added to lung-protective ventilation on postoperative pulmonary complications after abdominal surgery: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2020;67:110009.
- (18) Mayank M, Mohsina S, Sureshkumar S, Kundra P, Kate V. Effect of Perioperative High Oxygen Concentration on Postoperative SSI in Elective Colorectal Surgery-A Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Surg* 2019;23:145-152.
- (19) Mayzler O, Weksler N, Domchik S, Klein M, Mizrahi S, Gurman GM. Does supplemental perioperative oxygen administration reduce the incidence of wound infection in elective colorectal surgery? *Minerva Anesthesiol* 2005;71:21-25.
- (20) Ottolenghi S, Rubino FM, Sabbatini G et al. Oxidative Stress Markers to Investigate the Effects of Hyperoxia in Anesthesia. *Int J Mol Sci* 2019;20.

- (21) Pryor KO, Fahey TJ, III, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:79-87.
- (22) Williams NL, Glover MM, Crisp C, Acton AL, McKenna DS. Randomized Controlled Trial of the Effect of 30% versus 80% Fraction of Inspired Oxygen on Cesarean Delivery Surgical Site Infection. *Am J Perinatol* 2013.
- (23) Mehmood S, Changeez M, Aziz M et al. Effects of Supplemental Perioperative Oxygen in Preventing Transient Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. *Cureus* 2018;10:e3440.
- (24) Purhonen S, Turunen M, Ruohoaho UM, Niskanen M, Hynynen M. Supplemental oxygen does not reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting after ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 2003;96:91-6, table.
- (25) Kim BR, Lee S, Bae H, Lee M, Bahk JH, Yoon S. Lung ultrasound score to determine the effect of fraction inspired oxygen during alveolar recruitment on absorption atelectasis in laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2020;20:173.
- (26) Wadhwa A, Kabon B, Fleischmann E, Kurz A, Sessler DI. Supplemental postoperative oxygen does not reduce surgical site infection and major healing-related complications from bariatric surgery in morbidly obese patients: a randomized, blinded trial. *Anesth Analg* 2014;119:357-365.
- (27) de Jonge S., Egger M, Latif A et al. Effectiveness of 80% vs 30-35% fraction of inspired oxygen in patients undergoing surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019;122:325-334.
- (28) Hedenstierna G, Perchiazzi G, Meyhoff CS, Larsson A. Who Can Make Sense of the WHO Guidelines to Prevent Surgical Site Infection? *Anesthesiology* 2017;126:771-773.
- (29) Petersen C, Loft FC, Aasvang EK et al. Hyperoxia and antioxidants during major non-cardiac surgery and risk of cardiovascular events: Protocol for a 2x2 factorial randomised clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019.
- (30) Mattishent K, Thavarajah M, Sinha A et al. Safety of 80% vs 30-35% fraction of inspired oxygen in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019;122:311-324.
- (31) Anderson KJ, Harten JM, Booth MG, Kinsella J. The cardiovascular effects of inspired oxygen fraction in anaesthetized patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:420-425.
- (32) International Conference on Harmonisation Expert Working Group (ICH-EWG). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Ich Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice in Cfr & Ich Guidelines. Vol. 1. In: Barnett, ed. 1 ed. International/PAREXEL; 1997.
- (33) Jakobsen JC, Wetterslev J, Winkel P, Lange T, Gluud C. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:120.
- (34) Jakobsen JC, Wetterslev J, Lange T, Gluud C. Viewpoint: taking into account risks of random errors when analysing multiple outcomes in systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:ED000111.
- (35) Higgins JP, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration, 2011 Available from www.cochrane-handbook.org* [serial online] 2011.
- (36) Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:64-75.
- (37) Wetterslev J, Jakobsen JC, Gluud C. Trial Sequential Analysis in systematic reviews with meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:39.

Referencer